

Mariana Alves de Oliveira Castro

Alteração da Regulação dos Oncogenes na Fisiopatologia do Cancro do Cólon

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Mariana Alves de Oliveira Castro

**Alteração da Regulação dos Oncogenes na Fisiopatologia do Cancro do
Cólon**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Mariana Alves de Oliveira Castro

Alteração da Regulação dos Oncogenes na Fisiopatologia do Cancro do Cólon

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau Mestre em Ciências Farmacêuticas

Mariana Alves de Oliveira Castro

Sumário

O cancro do cólon é dos cancros com maior incidência mundial. Geralmente, estes carcinomas são esporádicos e de causalidade multifatorial encontrando-se uma pequena proporção dos casos relacionada com aspetos heredo-constitucionais, como é o caso da polipose adenomatosa familiar e a síndrome de Lynch. No entanto, é do ponto de vista da regulação da ativação dos oncogenes que o cancro do cólon é melhor compreendido, servindo assim como base para o processo de carcinogénese de outros tumores com mutações semelhantes.

Como o cancro do cólon apresenta uma taxa de mortalidade elevada, a prevenção torna-se uma medida fundamental. A obesidade, a ausência de exercício físico, hábitos alimentares inadequados, o tabagismo e o consumo excessivo de álcool são fatores de risco para o desenvolvimento de cancro do cólon. Para tal deve-se proceder à implementação de medidas de educação para a saúde com incentivo ao estilo de vida saudável, quimioprevenção com o intuito de prevenir, inibir ou reverter a carcinogénese, bem como à implementação de programas de rastreio de forma a diagnosticar a patologia num estágio precoce.

A sobrevida dos pacientes com cancro do cólon diagnosticado tem aumentado nas últimas décadas devido ao desenvolvimento de novos fármacos associados a técnicas cirúrgicas modernas.

Esta revisão de literatura aborda a fisiopatologia do cancro do cólon, incluindo a carcinogénese, os sintomas, as manifestações clínicas e o estadiamento da doença, assim como os pontos mais polémicos relacionados com o rastreio e o tratamento.

Abstract

Colon cancer is one of the cancers with a higher incidence worldwide. Generally, these carcinomas are sporadic and related multifactorial portion of colon carcinoma is associated with genetic factors, such as familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. However, it is from the gene regulation point of view that the colon cancer is better understood, thereby serving as a basis for the process of carcinogenesis of other tumors with similar mutations.

As the colon cancer has a high mortality, prevention becomes a key measure. Obesity, lack of exercise, poor eating habits, smoking and excessive alcohol consumption are risk factors for the development of colon cancer. To prevent this, one should proceed with the implementation of measures for health education to encourage the healthy lifestyle, chemoprevention in order to prevent, inhibit or reverse carcinogenesis as well as the implementation of screening programs in order to diagnose the pathology an early stage.

The survival of patients with colon cancer diagnosed has increased in the last decades due to the development of new drugs associated with modern surgical techniques.

This literature review discusses the pathophysiology of colon cancer, including carcinogenesis, symptoms, clinical manifestations and staging of the disease, as well as the most controversial points related to screening and treatment.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Anabela Castro e ao Dr. Sérgio Gonçalves, meus orientadores, pelo acompanhamento do trabalho e pela competência científica, pela disponibilidade e generosidade reveladas, assim como pelas correções, críticas e sugestões relevantes feitas durante toda a orientação.

Agradeço à Universidade Fernando Pessoa e aos profissionais que a constituem pela formação que me propuseram.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, irmã e avós por todo o apoio incondicional ao longo destes anos da minha carreira académica e pela sensatez que sempre me aconselharam.

Agradeço ao meu namorado, Miguel Costa e aos meus amigos pelo companheirismo e incentivo demonstrados ao longo do meu percurso académico.

Índice

Sumário.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas.....	vii
Lista de Abreviaturas.....	viii
Introdução.....	1
CAPITULO I.....	7
1.1- Epidemiologia do Cancro do Cólon.....	7
CAPITULO II.....	8
2.2- Fisiopatologia do Cancro do Cólon.....	8
CAPITULO III	12
3.1- Carcinogénese do Cancro do Cólon.....	12
CAPITULO IV	18
4.1- Fatores de Risco	18
i. Idade.....	18
ii. Dieta.....	18
iii. Álcool.....	19
iv. Tabaco.....	20
v. Sedentarismo.....	20
vi. Antecedentes Pessoais de Pólipos.....	21
vii. Doença Inflamatória Crónica do Cólon	22
viii. Fatores Hereditários	22
ix. Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)	23
x. Síndrome de Lynch.....	24
CAPITULO V	27

5.1- Manifestações Clínicas.....	27
CAPITULO VI	29
6.1- Diagnóstico	29
CAPITULO VII.....	32
7.1- Estadiamento do Cancro do Cólon.....	32
CAPITULO VIII	36
8.1- Prevenção	36
i. Prevenção Primária	36
ii. Prevenção Secundária	37
CAPITULO IX	41
9.1- Tratamento	41
i. Cirurgia	41
ii. Tratamento Adjuvante e Neoadjuvante	42
Considerações Finais	46
Bibliografia.....	47

Índice de Figuras

Figura 1 - Etapas da Carcinogénese.	4
Figura 2 - Histologia da mucosa do cólon (a, b).	8
Figura 3 - Partes que constituem o cólon.	9
Figura 4 - Adenoma (AD), adenocarcinoma tubular (ADC) e pólio hiperplásico em torno do carcinoma.	10
Figura 5 - Tipos histológicos de adenomas do cólon em humanos (a-c) com diferentes graus de displasia (d-f).	11
Figura 6 - Carcinogénese com instabilidade cromossómica.	12
Figura 7 - Via de sinalização wnt.	13
Figura 8 - Recetores da via tirosina-cinase.	14
Figura 9 - Via de sinalização do TGF- β	16
Figura 10 - Estilo de vida relacionado com o cancro do cólon.	21
Figura 11 - Fatores hereditários e incidência no cancro do cólon.	23
Figura 12 - Aparência endoscópica dos adenomas iniciais na PAF (a) e de múltiplos adenomas já estabelecidos na PAF (b).	24
Figura 13 - Início da PAF (A), pequenos pólipos pulverizados com tinta de indiano (B), adenoma na PAF atenuada (C), biópsia com microadenomas num diagnóstico de PAF atenuada (D).	39
Figura 14 - Esquemas terapêuticos.	44

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação de Dukes modificada.....	33
Tabela 2 - Classificação TNM e de Dukes modificada.	34

Lista de Abreviaturas

- ADN - Ácido desoxirribonucleico
- AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides
- APC - Polipose adenomatosa do cólon
- CDC - Clister com duplo contraste
- CG – Citosina, guanina
- COX - Ciclooxigenase
- CpG - Citosina, guanosina com ligando intermediário fosfodiéster
- DCC - *Delected in colorectal cancer*
- DII - Doença inflamatória do intestino
- EGFR - Recetor do fator de crescimento endotelial
- EGT - Ligando do recetor EGFR
- GSK3 - Glicogénio sintase quinase 3
- HNPCC - Carcinoma hereditário do cólon associado a polipose
- IC - Instabilidade cromossómica
- IMS - Via de microssatélites
- MMR - *Mismatch Repair*
- MVSPs - Pólipos microvesiculares serrilhados
- PAF - Polipose adenomatosa familiar
- PSOF - Pesquisa de sangue oculto nas fezes
- SPS - Síndrome de polipose serrilhada
- TC - Tomografia computadorizada
- TGF- β - Fator de transformação de crescimento β
- TNM – Tumor, nódulo, metástase
- UC- Colite ulcerosa
- VEFG - Recetor do fator de crescimento do endotélio vascular
- 5-FU - 5-Fluorouracil

Introdução

Atualmente, o cancro apresenta-se como um problema de saúde pública com elevada prevalência e mortalidade tendo-se verificado um aumento significativo no número de novos casos diagnosticados. Em Portugal, pode afirmar-se que existem vários tipos de cancro com uma elevada incidência, de realçar o cancro do cólon (Globocan, 2008).

Dados estatísticos mostram que o cancro em geral atinge mais de um terço da população sendo responsável por mais de 20% da mortalidade. Cerca de 30% das mortes provocadas por esta patologia são atribuídas a riscos comportamentais como o tabagismo, índice de massa corporal elevado, abuso de álcool, falta de atividade física e riscos associados à Diabetes mellitus (WHO, 2013).

A carcinogénese, ou seja, o desenvolvimento do cancro, foi descrita como uma proliferação clonal de células anormais que resulta de mutações que ocorrem num ou mais genes que regulam o crescimento celular e a morte celular programada, o que desencadeia uma acumulação anormal de células devido ao desequilíbrio existente entre a proliferação e a morte celular (Nussbaum *et al.*, 2007). Assim, o cancro é hoje reconhecido como uma doença resultante da acumulação de alterações no genoma e no epigenoma, as quais são derivadas da exposição prolongada a agentes endógenos e exógenos que fazem com que as células escapem aos mecanismos de controlo e reparação celulares (Korkola *et al.*, 2010). Deste modo, as células tumorais perdem a capacidade de cooperar com o próprio organismo, evoluindo de forma isolada. Ao contrário das células normais, as células tumorais existem como populações crescentes de células diversificadas, sujeitas a seleção evolutiva (Hickey *et al.*, 2007). De fato, as células tumorais quebram duas regras impostas pela organização presente num organismo multicelular. Por um lado estas células e as suas descendentes perdem a necessidade de adesão ou ancoragem para se dividirem, por outro invadem e colonizam tecidos que estariam destinados a outros tipos celulares (Passarge, 2007).

No que diz respeito às células ditas “normais”, a divisão ocorre até que atinjam o grau de maturação suficiente para iniciarem a sua diferenciação e especialização, altura em que param de se dividir. Em tecidos que necessitam de renovação celular constante, as células somáticas providenciam novas células, sendo que existem vários *checkpoints* que previnem a divisão celular anómala, eliminando as células que a apresentam (Passarge, 2007). Muitas mutações que ocorrem nas células somáticas fazem com que uma célula, entre muitas, perca a função ou morra, mas essas mutações não têm efeitos fenotípicos, pois a perda de uma célula é mascarada pela grande maioria de células normais e saudáveis num órgão ou tecido (Nussabaum *et al.*, 2007). Em situações normais, quando uma célula com uma ou mais alterações genéticas, isto é, uma célula precursora de um tumor, surge perante um dos *checkpoints*, é normalmente eliminada. No entanto, se essa célula tiver acumulado alterações genéticas suficientes, pode escapar ao controlo e continua o seu desenvolvimento originando um tumor (Passarge, 2007). Os genes que surgem mutados no cancro não possuem maior predisposição do que os outros genes para o desenvolvimento de cancro, o que se verifica é que, pela sua própria natureza, permitem que uma célula mutada se desenvolva e origine uma doença, o cancro, em vez de ser eliminada pelos mecanismos de reparação (Nussabaum *et al.*, 2007).

As três classes de genes que apresentam um papel preponderante no cancro são os genes supressores tumorais, os oncogenes e os genes que controlam o ciclo celular, envolvidos na reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN) (Pierce, 2008). Os genes supressores tumorais são inibidores do processo tumoral e são genes recessivos, isto é, os dois alelos têm que estar mutados para que ocorra a remoção da inibição celular (Pierce, 2008). Estes genes são, então, responsáveis pela inibição da proliferação celular, bloqueando a divisão celular ou induzindo a apoptose, podendo estar, ainda, envolvidos nos mecanismos de reparação do ADN (Kingston, 2002). Os genes supressores podem ser de dois tipos, os *gatekeepers*, que regulam diretamente o crescimento celular pelo contato célula a célula, ou *caretakers* que estão envolvidos na reparação do ADN e mantêm a integridade do genoma. As mutações que surgem neste tipo de genes contribuem para a progressão do cancro num mecanismo diferente do dos oncogenes, pois necessitam que haja a perda de função de ambos os alelos do gene (Nussabaum *et al.*, 2007). Um indivíduo que apenas possua uma cópia alterada de um

gene supressor tumoral não irá padecer de cancro por essa razão, uma vez que o único alelo normal que possui é suficiente para produzir a proteína, não sendo alterada a função do gene. Por outro lado, a perda de ambos os alelos dos genes envolvidos na reparação do ADN ou das quebras cromossómicas existentes, conduzem indiretamente ao aparecimento de cancro, pois permitem que se acumulem mutações adicionais quer em proto-oncogenes quer em outros genes supressores (Nussabaum *et al.*, 2007). Tanto em cancros esporádicos como em cancros familiares são verificadas mutações que inativam vários genes supressores tumorais (Kingston, 2002). Quanto aos oncogenes, estes têm origem num proto-oncogene, um gene normal que controla a divisão celular, que quando mutado pode dar origem a um oncogene, contribuindo para a progressão do cancro (Nussabaum *et al.*, 2007). De referir que os oncogenes são genes dominantes, isto é, uma única cópia mutada é suficiente para alterar a função normal do gene. Os proto-oncogenes são ativados por mutações pontuais e a partir de mutações que não alteram a sua sequência, como a amplificação do próprio gene ou translocação cromossómica (Pierce, 2008). É de especial importância o fato da maioria das mutações em proto-oncogenes ocorrer a nível somático, causando por isso cancros esporádicos, sendo que a mutação não será transmitida à descendência (Kingston, 2002). Os oncogenes codificam proteínas que atuam a vários níveis, na via que controla o crescimento celular, incluindo fatores de crescimento que estimulam a divisão celular; recetores e proteínas citoplasmáticas que interpretam esses estímulos; fatores de transcrição e proteínas que inibem a apoptose (Nussabaum *et al.*, 2007).

Quando o tumor é restrito a uma área específica e formado por uma massa celular compacta é considerado benigno, mas quando estas células invadem outros tecidos, o tumor adquire novas proporções e é considerado maligno, podendo alcançar a corrente sanguínea, disseminando-se por outras zonas do corpo, provocando novos tumores, considerados secundários. Este processo é conhecido por metastização e é a principal causa de morte por cancro (Pierce, 2008).

O processo de carcinogénese é geralmente lento, podendo levar vários anos para que uma célula tumoral prolifere e dê origem a um tumor detetável (Nussabaum *et al.*, 2007). Existem vários estágios de progressão até surgir o tumor propriamente dito. O estágio de iniciação constitui a primeira fase, onde as células são afetadas pelos efeitos

dos agentes carcinogénicos que provocam alterações genéticas. No segundo estágio, o estágio de promoção, a célula inicial é transformada em maligna de forma lenta e gradual. A suspensão do contato com os agentes cancerígenos pode interromper o processo de formação do tumor. Por último, sucede o estágio de progressão, em que se verifica a multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. O cancro está, então instalado e pode evoluir até às primeiras manifestações clínicas (Polyak *et al.*, 2007).

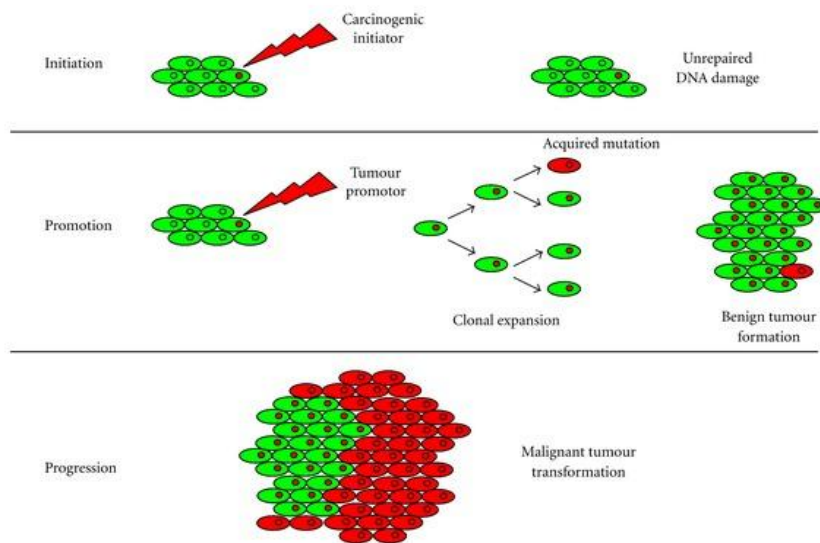


Figura 1 - Etapas da Carcinogénese (Centelles, 2012).

A classificação dos vários tipos de cancro tem em consideração o tipo de células em que este tem início, por exemplo carcinoma quando ocorre nas células epiteliais, sarcoma no tecido nervoso e células musculares, leucemia em células hematopoiéticas e linfoma em células linfóides (Passarge, 2007). O cancro pode ser de origem esporádica ou familiar, quando surge como uma síndrome de cancro familiar, a mutação inicial é herdada e, portanto, está presente em todas as células do organismo. Contudo, a maioria dos cancros são considerados esporádicos, uma vez que as mutações ocorrem numa única célula somática, que se divide e se desenvolve originando cancro (Nussbaum *et al.*, 2007). As mutações somáticas têm uma grande importância no cancro. Sabe-se que é necessário um grande número de divisões celulares a partir de uma única célula para originar um organismo adulto com cerca de 10^{13} células (Alberts *et al.*, 1997).

Os erros de replicação originam milhares de mutações no ADN genómico em cada célula do organismo, considerando-se que uma frequência de 10^{-10} erros de replicação por base de ADN, por divisão celular e tendo em conta que ocorrem cerca de 10^{15} divisões celulares durante o tempo de vida de um adulto. São ainda de realçar as mutações cromossómicas e genómicas (Kwei *et al.*, 2010). Nem todas as mutações afetam os genes que controlam a divisão celular, além disso a maioria das mutações é detetada e reparada por um mecanismo de reparação, mas quando tal não é possível é induzida a apoptose da célula afetada (Passarge, 2007).

É assim possível afirmar que o cancro surge a partir de uma única célula. A transformação de uma célula normal numa célula tumoral é um processo que envolve vários estágios de progressão, de uma lesão pré-cancerosa até se tornar num tumor maligno (WHO, 2013). Estas alterações são resultado da interação entre fatores genéticos e fatores externos ou ambientais, como agentes físicos), carcinogéneos químicos, infeções por alguns vírus, bactérias ou parasitas (Nussabaum, *et al.*, 2007).

Vários modelos têm vindo a ser utilizados para explicar a origem e o crescimento contínuo dos tumores. O modelo mais aceite é o da evolução clonal tumoral que afirma que o cancro surge de mutações que ocorrem em algumas ou numa única célula que adquire a capacidade de se dividir descontroladamente (Morrison *et al.*, 2008). Durante a progressão de um tumor, confirma-se a existência de uma grande instabilidade genética e uma proliferação anómala, permitindo o desenvolvimento de células com mutações adicionais (Campbell & Polyak, 2007). A acumulação de alterações genéticas pode originar a ativação de oncogenes a partir de proto-oncogenes e a inativação de genes supressores tumorais (Morrison, *et al.*, 2008). Estas células podem deixar um grande número de descendentes ou, por outro lado, as novas mutações podem conferir uma maior vantagem de crescimento em relação a outras células tumorais, como por exemplo, a resistência à indução da apoptose. Em ambos os casos, surgem novas subpopulações de células variantes e outras subpopulações podem regredir, resultando na heterogeneidade do tumor (Campbell & Polyak, 2007).

A presença provável de células estaminais tumorais revela uma nova dimensão da evolução clonal tumoral. Ainda que a importância das células estaminais tumorais seja

um pouco contestada, um grande número de cancros tem vindo a ser descrito através de estudos com este tipo de células (Naugler, 2010). Desta forma, estas podem ser sugeridas como modelo de estudo alternativo à evolução clonal tumoral (Shackleton *et al.*, 2009) embora não haja nenhuma razão para que estas não possam sofrer evolução clonal (Shackleton *et al.*, 2009). Portanto, a inclusão de células estaminais tumorais em estudos de evolução clonal leva à previsão de que os cancros que contêm este tipo de células apresentam uma evolução clonal que pode ser consideravelmente mais rápida do que a evolução das células somáticas (Naugler, 2010).

CAPITULO I

1.1- Epidemiologia do Cancro do Cólon

O cancro do cólon afeta as células de revestimento epitelial da mucosa do cólon e a sua incidência aumenta progressivamente com a idade: 91% dos casos ocorrem em doentes com mais de 50 anos. Apesar de em 1999 ter ocupado o primeiro lugar de causa de morte por cancro, a mortalidade por cancro do cólon tem diminuído nos últimos 20 anos e a sobrevida aos 5 anos é de 90% para doença localizada, 68% para doença regional e 10% para doença metastática (Soares *et al.*, 2006). O cancro do cólon apresenta uma incidência variável conforme a localização geográfica, existindo regiões com elevada e outras com baixa incidência para este tipo de patologia (Benson *et al.*, 2007). A incidência do cancro do cólon é mais elevada nos países desenvolvidos e industrializados, como América do Norte, Austrália, Europa Ocidental, Japão e Nova Zelândia, do que nos países em vias de desenvolvimento, como a América do Sul, África e Ásia (Bresalier *cit in* Feldman, *et al.*, 2006). Nos Estados Unidos da América o cancro do cólon é a quarta patologia mais diagnosticada e representa a segunda causa de mortalidade, o que corresponde a 10% de mortes por ano. No entanto, entre 2000-2009 verificou-se uma diminuição das taxas de mortalidade por cancro do cólon, possivelmente, devido a um aumento do rastreio do cancro do cólon, que deteta e permite a remoção dos pólipos adenomatosos (Jemal *et al.*, 2013).

Quanto à Europa, segundo a Organização Mundial de Saúde, o cancro do cólon é o mais frequente, apresentando a Hungria a maior taxa de mortalidade e a Grécia a menor, para ambos os sexos. Em Portugal estima-se que se encontre na sétima posição para o sexo masculino e na sexta para o sexo feminino, sendo em 2005, a incidência de cancro do cólon de 75% com 3319 óbitos por ano (Durai *et al.*, 2008). Em Portugal, é o segundo cancro mais frequente para ambos os sexos, representando a terceira causa de morte por cancro no homem e a segunda causa de morte na mulher (Fornos *et al.*, 2012).

CAPITULO II

2.2- Fisiopatologia do Cancro do Cólon

O cólon está inserido no intestino grosso, que apresenta um diâmetro com aproximadamente 6,5 cm e um comprimento de 1,5 m e as principais funções do intestino grosso são a recuperação de água e sal a partir das fezes e da propulsão das fezes cada vez mais sólidas para o reto antes de defecação (Hjartaker *et al.*, 2013). A mucosa do cólon é dobrada no estado não-dilatado e não expõe distintas placas circulares. Imediatamente acima das válvulas anais, a mucosa forma pregas longitudinais. A mucosa muscular é uma característica proeminente da grande mucosa intestinal. A parede muscular é espessa e apresenta uma elevada atividade peristáltica para evitar o entupimento das glândulas e aumentar a expulsão de muco. Tal como no resto do trato gastrointestinal, a musculatura própria do intestino grosso é constituída por uma circular interna e por camadas longitudinais exteriores formada por três bandas longitudinais separadas (Tanaka, 2009). Consistente com as suas funções de absorção de água e lubrificação fecal, a mucosa apresenta dois tipos de células: células de absorção e células caliciformes secretoras de muco (Tortora *et al.*, 2000). Estas células estão organizadas em glândulas tubulares ou criptas, que se estendem para a musculatura da mucosa. Como as fezes passam ao longo do intestino grosso, a mucosa torna-se progressivamente mais desidratada, mas o muco produzido diariamente (cerca de 3L) protege-a de danos (Tanaka, 2009).

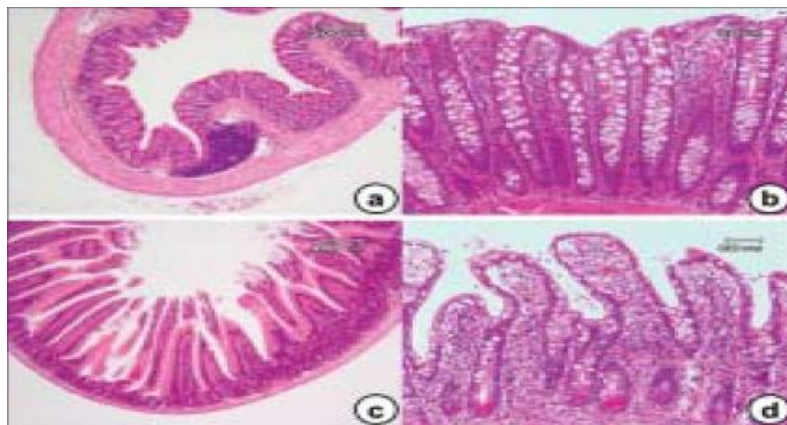


Figura 2 - Histologia da mucosa do cólon (a, b) (Tanaka, 2009).

O intestino grosso engloba o cego, o cólon e o reto. O cólon proximal (do lado direito), inclui o cego, o cólon ascendente e o transversal, enquanto o cólon distal (do lado esquerdo), inclui cólon descendente, flexura sigmóide e sigmóide (Hjartaker *et al.*, 2013). O cólon ascendente tem cerca de 15 a 20 cm de comprimento e situa-se para cima pelo lado direito do abdómen até quase à altura do fígado, onde forma o ângulo hepático. O cólon transversal tem cerca de 30 a 60 cm de comprimento e atravessa a cavidade abdominal da direita para a esquerda e passa por baixo do estômago até chegar à altura do baço, onde forma outro ângulo, o ângulo esplénico. O cólon descendente tem cerca de 20 a 25 cm de comprimento e desce pelo lado esquerdo do abdómen até chegar à pélvis. Por último, o cólon sigmóide apresenta cerca de 30 a 40 cm de comprimento, que descreve uma forma de S no interior da pélvis (Tortora *et al.*, 2000).

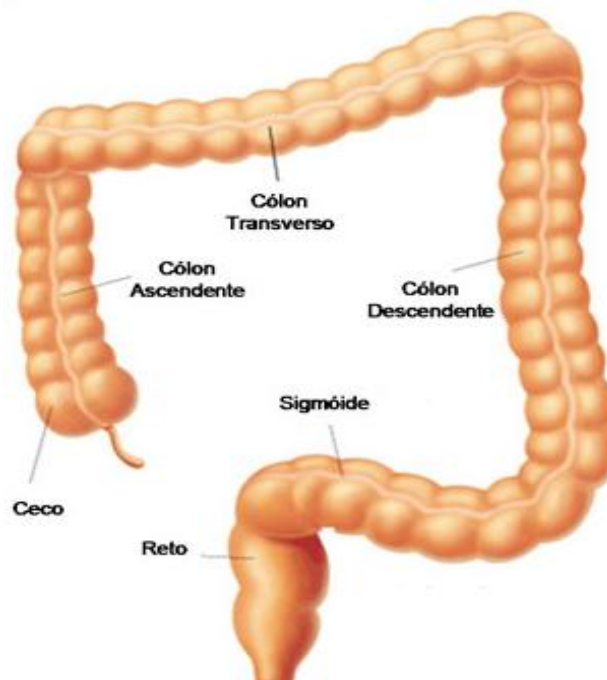


Figura 3 - Partes que constituem o cólon (Fonte: <http://www.asmatheus.com.br/cancerretal.html>).

O cancro do cólon resulta da interação complexa entre fatores ambientais e genéticos e desenvolve-se a partir de adenomas. Os adenomas são pólipos epiteliais resultantes da proliferação anormal das células da mucosa intestinal. Os pólipos são precursores benignos que, dependendo do tipo, podem evoluir para uma doença maligna. Existem vários tipos de pólipos, porém, a maioria trata-se de pólipos hiperplásicos e de adenomas (Bauer *et al.*, 2008).

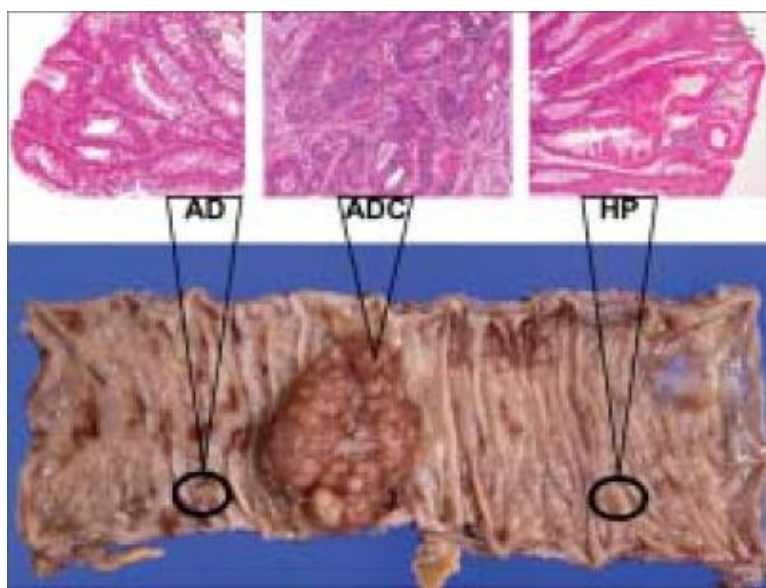


Figura 4 - Adenoma (AD), adenocarcinoma tubular (ADC) e pólio hiperplásico em torno do carcinoma (Tanaka, 2009).

Os pólipos hiperplásicos encontram-se maioritariamente no cólon sigmóide e geralmente são pequenos e não apresentam potencial para o desenvolvimento de malignidade (Bauer *et al.*, 2008). Contudo, estudos recentes sugerem que a proporção dos pólipos hiperplásicos pode servir como precursor de alguns cancros do cólon, pois estes pólipos são a lesão inicial da via serrilhada da carcinogénese do cancro do cólon.

Os pólipos hiperplásicos serrilhados são pequenos (2-3 mm), encontram-se maioritariamente no cólon sigmóide e podem ser pólipos microvesiculares serrilhados (MVSPs), formados por células colunares com vesículas cheias de mucina ou pólipos serrilhados (GCSPs) formados por células caliciformes (Guarinos *et al.*, 2012).

Os pólipos adenomatosos são os que apresentam maior probabilidade de originarem cancro e podem ser tubulares, vilosos e túbulo-vilosos. Os pólipos adenomatosos tubulares são os mais comuns mas apresentam menor risco de se tornarem cancerígenos. No entanto, quando crescem aumentam o risco de cancro do cólon. Apesar de se encontrarem maioritariamente no cólon, também se encontram no estômago e no intestino delgado. Quanto aos pólipos adenomatosos vilosos, apresentam 50% de projeções vilosas e são os maiores e mais perigosos. Geralmente surgem no cólon

sigmóide em pessoas de idade mais avançada. Os pólipos adenomatosos túbulo-vilosos são responsáveis por 1-10% dos cancros do cólon e funcionam como intermediários entre lesões tubulares ou vilosas. Logo, o tamanho dos pólipos adenomatosos (maior que 1cm) e quanto mais vilosos forem (mais que 25%), maior é o risco de desenvolvimento de cancro (Bauer *et al.*, 2008).

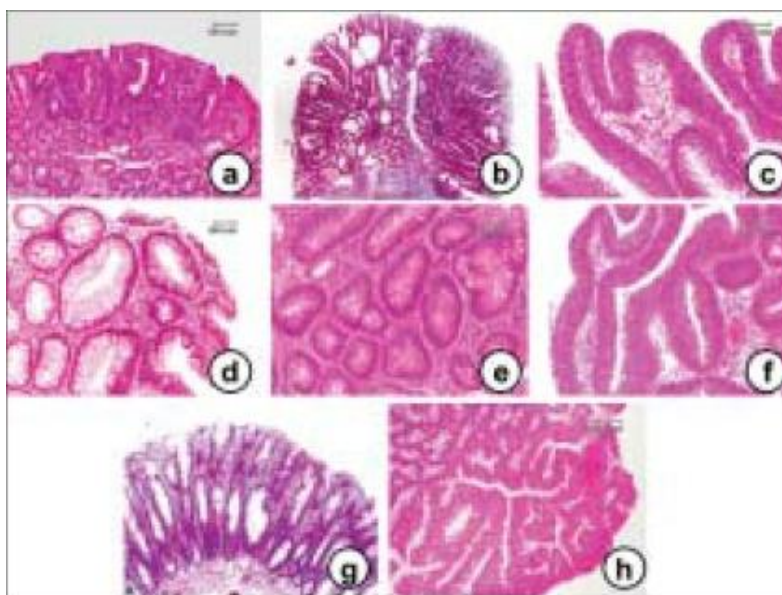


Figura 5 - Tipos histológicos de adenomas do cólon em humanos (a-c) com diferentes graus de displasia (d-f) (Tanaka, 2009).

CAPITULO III

3.1- Carcinogénese do Cancro do Cólon

A via da carcinogénese adenoma-carcinoma segue-se ao desenvolvimento de adenomas. O crescimento do adenocarcinoma do cólon caracteriza-se pela invasão na parede do intestino, seguida de progressão lateral, levando ao crescimento circunferencial. Este crescimento pode demorar cinco a dez anos, ou até mais (Liu *et al.*, *cit in* Kumar *et al.*, 2005). Na sequência adenoma-carcinoma, as primeiras alterações epiteliais são as criptas aberrantes, classificadas como microadenomas. A zona proliferativa das células da cripta começa a expandir-se sofrendo alterações e tornando-se menos diferenciadas, adquirindo o fenótipo de um carcinoma e atingem a mucosa intestinal (Libutti, *et al.*, *cit in* Vicente, *et al.*, 2005).

A genética e a biologia molecular têm contribuído para o avanço na identificação dos genes envolvidos no processo da carcinogénese. A carcinogénese do cancro do cólon envolve três vias de instabilidade genómica: a via da instabilidade cromossómica (IC), a via da instabilidade de microssatélites (IMS) e a via serrilhada com metilação das ilhas de CpG (citosina, guanósina com ligando intermediário fosfodiéster) (Issa *et al.*, 2008).

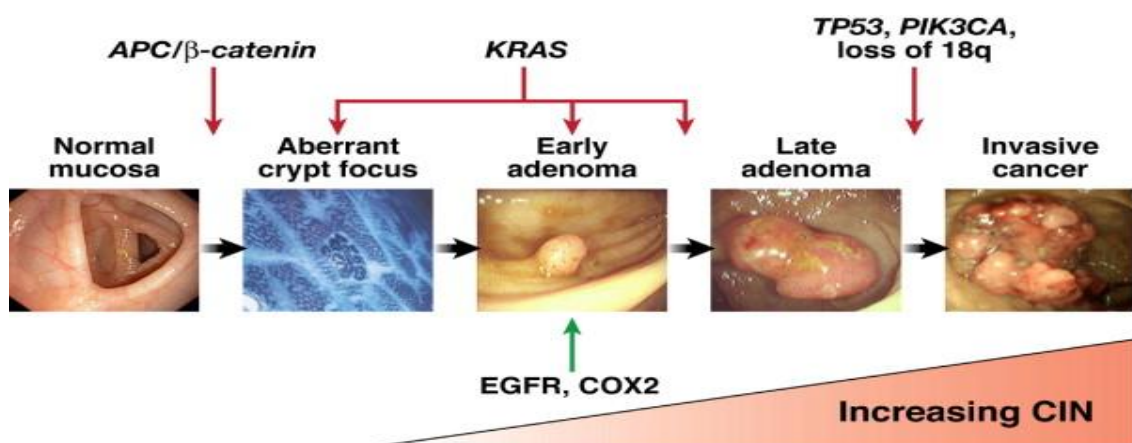


Figura 6 - Carcinogénese com instabilidade cromossómica (Pino & Chung, 2010).

A via da IC, também conhecida por via “supressora” é responsável por cerca de 70 a 85% dos cancros do cólon, sendo a maioria tumores esporádicos e de polipose adenomatosa familiar (PAF). Esta via é caracterizada por ganho ou perda de aneuploidias com acumulação de alterações genómicas que vão desde a ativação do proto-oncogene *K-ras* à inativação de pelo menos três genes supressores, que levam ao desenvolvimento do cancro do cólon (Pancione *et al.*, 2012).

O cancro do cólon desenvolve-se, na maioria das vezes, a partir de adenomas devido a mutações do gene *APC* (polipose adenomatosa do cólon) e o aparecimento de pólipos deve-se ao proto-oncogene *K-ras* sofrer mutações pontuais. De seguida, o braço longo do cromossoma 18 sofre uma perda alélica no gene *DCC* (*deleted in colorectal cancer*) e, por fim, no cromossoma 17, ocorrem mutações ou perda do gene *p53*. A hipometilação do ADN é um mecanismo de controlo da expressão genética que controla, também, a oncogénese no cancro do cólon (Jon *et al.*, 2012).

O gene *APC* foi identificado em 1991, localiza-se no cromossoma 5q 21 e, quanto à sua estrutura, contém 8538 nucleótidos distribuídos por 15 exões com vários domínios funcionais (Pollock *et al.*, 2006). O gene *APC* é responsável pelo aparecimento da PAF e de cancros esporádicos e está envolvido na regulação da β -catenina, organização do citoesqueleto, regulação da apoptose, controlo do ciclo celular e adesão celular. Este gene supressor tumoral, inibe a progressão das células da fase G1 para a fase S do ciclo celular, tendo assim um papel determinante na proliferação celular (Armaghany *et al.*, 2012). O gene *APC* está relacionado com a via de sinalização wnt e com a β -catenina.

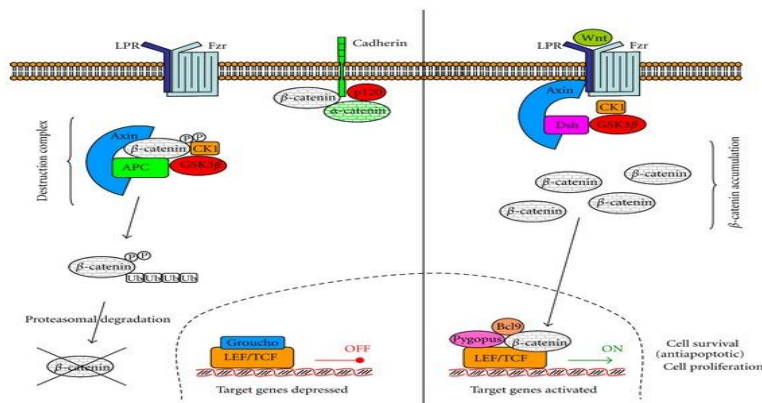


Figura 7 - Via de sinalização wnt (Centelles, 2012).

O gene *APC* liga-se à β -catenina, no exão 15, e permite a ligação da enzima glicogénio sintase quinase 3 (GSK3), promovendo a degradação da β -catenina. A inibição da GSK3, com bloqueio da degradação, é feita por um fator de crescimento, o wnt-1, que aumenta os níveis de β -catenina no citoplasma (Gregorief *et al.*, 2005). Os níveis elevados de β -catenina levam à formação de complexos com outras proteínas, que afetam a estrutura celular e as vias de transdução de sinais envolvidas com a proliferação celular. O gene *APC* tem, então, a função de retirar o excesso de β -catenina, controlando os seus níveis no citoplasma (Paoni *et al.*, 2003). A via de sinalização wnt mantém as células estaminais nativas no estado indiferenciado na parte inferior das criptas do cólon, o que contribui para a sobrevivência das células. Na mucosa normal do cólon, as células estaminais migram para fora da cripta epitelial, diferenciam-se e são eliminadas três a sete dias após apoptose. A β -catenina controla a migração das células estaminais para fora da cripta. A inativação do gene *APC* leva à acumulação de β -catenina em percursoros enterócitos, o que impede a migração das células para a superfície da cripta. Esta acumulação das células indiferenciadas nas criptas do cólon leva à formação de pólipos, que com mutações adicionais nos genes *K-ras* e *p53* levam à formação do carcinoma (Armaghany *et al.*, 2012).

O recetor do EGFR (fator de crescimento endotelial) é uma tirosina-cinase transmembranar que faz a transdução dos sinais por duas vias intracelulares paralelas com o intuito de ativar a proliferação celular e a sobrevivência celular.

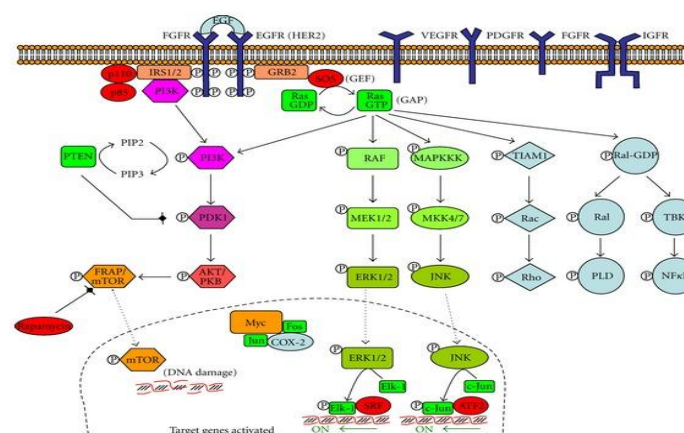


Figura 8 - Recetores da via tirosina-cinase (Centelles, 2012).

O EGT (ligando do recetor EGFR) liga-se ao domínio extracelular do EGFR e origina a dimerização do recetor. Após esta dimerização, o domínio intracelular é autofosforilado e ativa as proteínas ras, raf, MAPK, P13K. Esta cascata de sinalização celular atinge o ADN do núcleo para induzir proliferação celular, angiogénese, motilidade celular e metastização (Armaghany *et al.*, 2012).

A K-ras é uma pequena proteína que transduz os sinais a partir do recetor EGFR. O gene *K-ras* é o principal proto-oncogene encontrado no cancro do cólon, que quando ativado se transforma em oncogene, estimulando a carcinogénese (Pollock *et al.*, 2006). As formas mutadas do gene *K-ras* ocorrem em 58% dos adenomas maiores do que 1 cm e em 47% dos carcinomas e nos adenomas menores que 1 cm de tamanho são detetadas 9% de mutações do gene *K-ras* (Tanaka, 2009). O gene *K-ras* situa-se no braço do cromossoma 12 e codifica a proteína p21-ras. Quando sofre mutação, diminui a interação da proteína p21-ras com a proteína ativadora da GTPase, ficando a p21-ras permanentemente ativa. Esta ativação permanente leva a uma fosforilação de um resíduo de serina da proteína raf-1, responsável pela ativação de cinases, que, por sua vez, ativam os fatores de transcrição, como por exemplo o *c-myc*. A proteína p21 mutada está sempre ativa, levando a uma sinalização contínua para o núcleo da célula e a uma elevada proliferação celular (Leslie *et al.*, 2002). Esta proliferação elevada causada por mutações do gene *K-ras* não é dependente do recetor EGFR (Armaghany *et al.*, 2012).

O gene *DCC* situa-se no cromossoma 18 e a sua perda alélica é encontrada em 70% dos cancros do cólon. Este gene codifica um recetor transmembranar com domínios de imunoglobulina e repetições de fibronetina que promove a apoptose (Duman-Scheel, 2012). O gene *DCC* bloqueia o crescimento celular na ausência do ligando netrin-1, que é produzido no fundo das criptas da mucosa do cólon e, como as células epiteliais migram até à superfície das criptas, a concentração de netrin-1 diminui. Esta diminuição leva as células a entrarem em apoptose. Quando o *DCC* se encontra mutado não há ligação com a proteína netrina-1. As proteínas SMAD, também se situam no cromossoma 18 e são essenciais para a via de sinalização do TGF- β (fator de transformação de crescimento β).

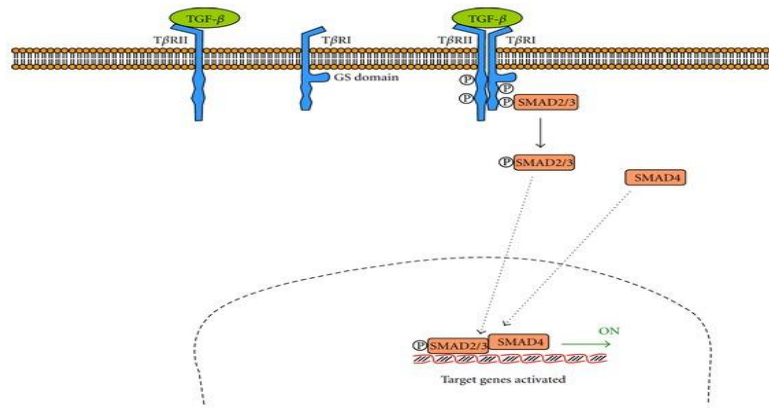


Figura 9 - Via de sinalização do TGF- β (Slattery *et al.*, 2010).

Esta via regula os processos celulares envolvidos na carcinogénese, visto que alterações no gene *SMAD4* são encontradas no cancro cólon (Slattery *et al.*, 2010). O gene *p53* é um gene supressor tumoral que se situa no cromossoma 17, sendo responsável por 75% dos cancros do cólon (Pollock *et al.*, 2006). A perda de função deste gene é um evento tardio na via IC e marca a transição da doença pré-invasiva para invasiva.

O gene *p53* liga-se ao local danificado do ADN e interrompe a fase G do ciclo celular, impedindo a progressão das células no ciclo celular até que a reparação do ADN esteja completa. Quando não se consegue reparar esta lesão genética, o gene *p53* induz a célula a entrar em apoptose, para impedir a divisão celular (Armaghany *et al.*, 2012). Portanto, pensa-se que a perda da função de *p53* como um fator de transcrição afeta a transformação celular maligna (Tanaka, 2009).

Quanto à via da IMS, caracteriza-se pela presença de inserções e deleções, mutações nas sequências de ADN com uma falha no reconhecimento e na reparação de bases durante a replicação do ADN, levando à formação de 20% dos cancros do cólon. A presença de instabilidade de microssatélites associa-se à síndrome de Lynch e a cancros esporádicos (Pancione *et al.*, 2012). Os genes envolvidos na reparação do ADN, genes do complexo *Mismatch Repair (MMR)*, corrigem erros de emparelhamento de bases do ADN, após duplicação do ADN pela ADNpolimerase. Uma falha no complexo dos genes *MMR* pode levar a substituição de bases na sequência de ADN ou causar inserções ou

deleções nos microssatélites (Armaghany *et al.*, 2012). Os microssatélites são sequências curtas e repetitivas do genoma, constituídos por mono-, di-, tri- e tetra nucleótidos. O sistema de reparação *MMR* é constituído por sete proteínas, hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS1 e hPMS2, que quando associadas formam heterodímeros funcionais. Os genes *hMSH2* e *hMLH1* são os mais afetados na síndrome de Lynch e em conjunto formam 5 proteínas (Pancione *et al.*, 2012). Quando ocorrem alterações, em pelo menos duas dessas proteínas, surge a IM-E, que está associada à síndrome de Lynch enquanto a IM-B apresenta só uma alteração nas 5 proteínas (Kets *et al.*, 2006).

Cerca de 30% dos cancros do cólon esporádicos estão relacionados com a metilação das ilhas CpG (CIMP), pois apresentam mutações do gene *BRAF* e metilação das ilhas CpG e não apresentam mutações nos genes *APC*, *K-ras* e *p53* (Young *et al.*, 2005). Esta via alternativa é característica da síndrome de polipose serrilhada (SPS), que se caracteriza pela ativação do oncogene *BRAF* com ou sem instabilidade dos microssatélites, apresentando pólipos serrilhados grandes no cólon proximal ou por mutações no gene *K-ras*, apresentando pequenos pólipos no cólon distal, seguindo assim o caminho serrilhado da carcinogénese do cancro do cólon. Os pacientes com SPS apresentam frequentemente mais mutações no gene *BRAF* do que no gene *K-ras* e aparecem com mais frequência no sexo feminino. Esta mutação do gene *BRAF* provoca o desenvolvimento de pólipos serrilhados, que são pólipos hiperplásicos microvesiculares ou sésseis e leva à apoptose celular. Estas lesões são propícias para o desenvolvimento de tumores com CIMP, através do silenciamento do gene *MLH1* (Guarinos *et al.*, 2012). A metilação dá-se pela ação da ADNmetiltransferase num substrato, que é uma região do genoma com elevado número de dinucleótidos CG, denominado de ilhas de CpG. A metilação destas ilhas leva à inativação de certos fatores de transcrição (Lao & Grady, 2012).

CAPITULO IV

4.1- Fatores de Risco

O cancro do cólon pode ser esporádico, resultado de uma interação entre fatores genéticos e ambientais, ou hereditários, cujo desenvolvimento advém de mutações em genes relacionados com o cancro associadas a riscos ambientais (Delgado *et al.*, *cit in* Pollock *et al.*, 2006). O risco de desenvolvimento de cancro do cólon depende de vários fatores, sobre os quais podemos atuar de modo a prevenir ou evitar o seu aparecimento ou desenvolvimento. Vários estudos mostram que a idade juntamente com maus hábitos alimentares, fatores ambientais e hereditários, estilo de vida sedentário, consumo excessivo de álcool e o fumo do tabaco podem provocar cancro do cólon (Fonseca, *et al.*, 2004).

i. Idade

O cancro do cólon começa a ter incidência a partir dos 40 anos, visto que somente 4% dos casos ocorrem antes desta idade (Cotter *et al.*, 2006). A partir dos 50 anos a sua incidência aumenta 90%, daí o rastreio se iniciar nesta faixa etária, caso não haja outros fatores de risco ou antecedentes hereditários. O cancro do cólon deve continuar a aumentar nas próximas décadas visto que a população mundial tende em envelhecer (Bresalier *cit in* Feldman *et al.*, 2006).

ii. Dieta

A associação da dieta ao cancro do cólon não está completamente estabelecida, existindo muitas controvérsias. A dieta na altura do diagnóstico não tem tanta importância como a dieta feita 20 a 30 anos antes do diagnóstico (Ravasco *et al.*, 2002). Uma dieta rica em peixe, vegetais e fibras tem um papel importante na prevenção do cancro do cólon (Dowswel *et al.*, 2012). Porém, a dieta europeia está muito similar à dos restantes países industrializados, baseando-se no elevado consumo de açúcares, gorduras e carne vermelha, o que contribui para um acréscimo do cancro do cólon,

especialmente do colon descendente e sigmóide (Cummings *et al.*, 1998). Quanto à ingestão de carne vermelha, um estudo sueco verificou que mulheres que consomem 94 grama ou mais de carne vermelha por dia tiveram um risco aumentado de cancro de cólon distal de 2,22%, em comparação às mulheres que consomem menos de 50 gramas por dia, ou seja, houve o risco aumenta com o aumento do consumo (Hjartaker *et al.*, 2013). Segundo Ferruci *et al.* (2012), a ingestão de carne vermelha está associada ao cancro do cólon distal. No entanto, existem muitas controvérsias, pois um estudo japonês não encontrou nenhuma associação do consumo de carne vermelha com o risco aumentado de cancro do cólon (Hjartaker *et al.*, 2013).

O consumo excessivo de açúcares é responsável pelos níveis elevados de glicémia no sangue, que se associa ao risco de cancro do cólon (Mekary *et al.*, 2012). Em relação às gorduras, estas alteram os níveis de colesterol e ácidos biliares, assim como a flora normal dos intestinos. Com uma ingestão elevada de gorduras, os níveis de ácidos biliares aumentam de modo a degradarem a gordura, o que vai interferir na proliferação das células epiteliais do cólon. Por sua vez, os ácidos biliares são muito irritativos para a mucosa do cólon e estimulam a ativação de fatores responsáveis pelo crescimento de células do cólon, aumentando assim a incidência do cancro do cólon (Cummings *et al.*, 1998). O consumo de leite também está associado à incidência de cancro do cólon, pois num estudo com homens suecos, verificou-se um risco de cancro do cólon distal para os homens que consomem um ou mais copos de leite por dia em comparação com aqueles que consomem menos de dois copos por semana (Dowswel *et al.*, 2012).

iii. Álcool

O consumo excessivo de álcool é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de cancro do cólon, pois em 1957 Stocks deparou um aumento do risco nos consumidores de cerveja em relação aos abstinentes (Potter *et al.*, 1999). No entanto, a maioria dos estudos demonstra uma baixa correlação entre o consumo de álcool e o aumento do risco do cancro do cólon (Kim, J. *et al.*, 2012). Segundo Homann (2000), o acetaldeído proveniente da oxidação do álcool diminui a quantidade de folato no cólon.

O folato é um micronutriente essencial para a diminuição do risco de cancro do cólon e para a metilação e síntese de ADN. Os níveis diminuídos de folato podem causar alterações na síntese do ADN, que podem levar a erros de replicação ou ao aparecimento de mutações (Kim *et al.*, 2012).

iv. Tabaco

O fumo do tabaco contém uma variedade de substâncias tóxicas, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas e aminas aromáticas. Estas substâncias podem atingir o cólon e danificar a mucosa, quer através do intestino, quer através do fluxo sanguíneo (Pande *et al.*, 2010). O risco de cancro do cólon está associado ao consumo prolongado de tabaco, geralmente a partir dos 30 anos de idade, embora não haja nenhuma explicação específica (McCleary *et al.*, 2010).

Por sua vez, Sturmer *et al* (2000) verificou que fumar mais de 20 maços de tabaco por ano aumenta o desenvolvimento de pólipos adenomatosos e mais que 35 aumenta o risco de desenvolvimento de cancro do cólon.

v. Sedentarismo

Indivíduos com um estilo de vida sedentário têm um risco acrescido de cancro do cólon em relação aos indivíduos que exercem atividade física (Halle *et al.*, 2008). A actividade física atua muito cedo no processo de carcinogénese prevenindo o desenvolvimento do cancro do cólon e diminuindo a taxa de mortalidade por este tipo de cancro. Estudos prospetivos verificaram que os homens que, durante, 10 anos, praticam com elevada frequência exercício físico, apresentam menor incidência de cancro do cólon em relação aos homens que exercem baixa atividade física (Wollin *et al.*, 2011). Segundo Wollin (2012), a diminuição da incidência do cancro do cólon é mais significativa quando se pratica exercício físico com frequência após retirar os pólipos adenomatosos.

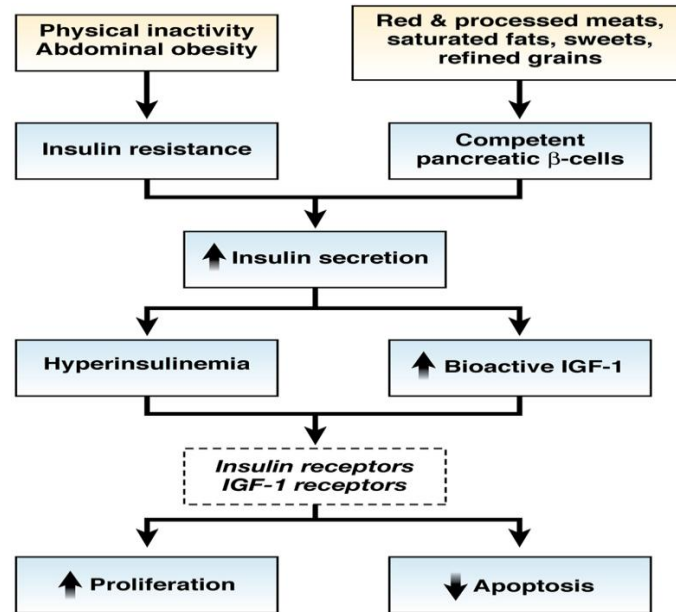


Figura 10 - Estilo de vida relacionado com o cancro do cólon (Chan. *et al.*, 2010).

A ausência de atividade física associada com a ingestão exagerada de gorduras, faz com que os indivíduos ganhem peso excessivo, desenvolvendo assim resistência à insulina. Os níveis aumentados de insulina na circulação sanguínea provocam um aumento da concentração sérica do fator de crescimento nos insulínodépendentes, que induz a proliferação celular da mucosa do cólon (Meyehardt *et al.*, 2010). Segundo Terry *et al.* (2002), o índice de massa corporal (IMC) num indivíduo obeso tem um efeito prejudicial para o desenvolvimento de cancro do cólon, visto que indivíduos com IMC de 30 kg/m² têm um risco aumentado de 50 a 100% para o desenvolvimento de adenomas.

vi. Antecedentes Pessoais de Pólipos

O risco de cancro do cólon está aumentado, quanto maior for o número e o tamanho de pólipos, principalmente para pólipos com mais de 1 cm. Os indivíduos com antecedentes pessoais de pólipos correm maior risco de desenvolver novos pólipos do cólon pela sequência adenoma-carcinoma, podendo evoluir para cancro do cólon. Pacientes com cancro do cólon apresentam elevado risco para desenvolverem um segundo cancro. Mulheres com historial de cancro da mama, endométrio e ovário

apresentam um risco aumentado de desenvolverem cancro do cólon (Watson *et al.*, 2008).

vii. Doença Inflamatória Crónica do Cólon

As principais formas das doenças inflamatórias do cólon são a colite ulcerosa e a doença de Crohn. A extensão e a duração destas patologias aumentam o risco de desenvolvimento de cancro do cólon (Prideaux *et al.*, 2012). A colite ulcerosa (UC) é uma doença associada à inflamação do cólon e o seu aparecimento e progressão é influenciado pela natureza da microflora intestinal, função da barreira intestinal, e respostas imunológicas do hospedeiro, juntamente com os fatores ambientais, incluindo as mudanças nos hábitos alimentares (Sung *et al.*, 2013). Embora a etiologia da UC não esteja totalmente conhecida, estudos recentes demonstram que a incidência de UC é mais elevada nos países asiáticos (Prideaux *et al.*, 2012).

Relativamente à doença de Crohn, é uma doença inflamatória crónica que afeta principalmente o íleo e o cólon e os indivíduos com esta doença apresentam uma probabilidade de desenvolver cancro do cólon 2 a 5 vezes mais elevada do que os indivíduos saudáveis (Rubin *et al.*, 2012).

viii. Fatores Hereditários

Segundo Fauci *et al.*, (2008) entre 15 a 25% dos cancros do cólon têm um envolvimento hereditário e 75 a 85% são cancros esporádicos. Os cancros do cólon relacionados com a hereditariedade podem advir de síndromes de polipose adenomatosa ou de síndromes não associadas a polipose. A síndrome de polipose adenomatosa engloba a polipose adenomatosa familiar (PAF), a síndrome de Gardner, a síndrome de Turcot e a polipose cólica adenomatosa atenuada, enquanto a não associada a polipose restringem-se à síndrome de Lynch, também designado por carcinoma hereditário do cólon associado a polipose (HNPCC) (Delgado *et al.*, cit in Pollock *et al.*, 2006).

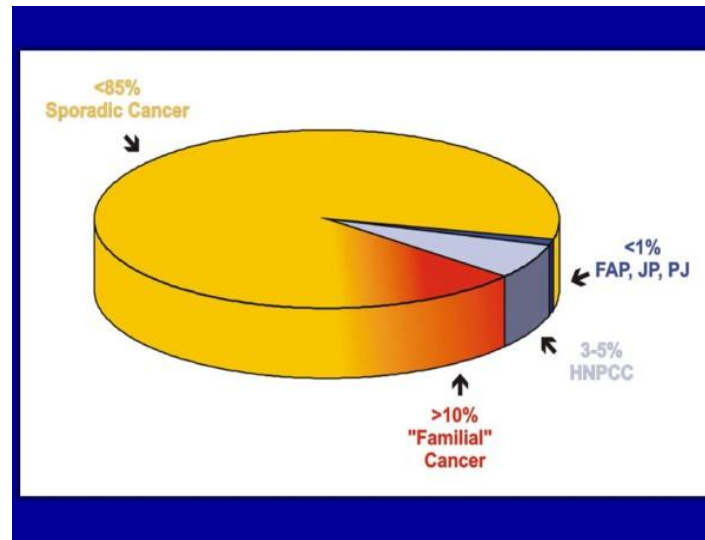


Figura 11 - Fatores hereditários e incidência no cancro do cólon (Half *et al.*, 2009).

ix. Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)

A PAF é a síndrome hereditária mais comum na predisposição para o desenvolvimento de cancro do cólon (Half *et al.*, 2009). Esta síndrome de polipose hereditária apresenta um padrão de herança autossómica dominante e é causada, em 80-85% dos casos, por uma mutação do gene *APC*, que se encontra no braço longo do cromossoma 5 (Shang *et al.*, 2010). Estas mutações do gene *APC* são detetadas por análise molecular de ADN em amostras de sangue (Half *et al.*, 2009). A PAF caracteriza-se pela presença de milhares de pólipos adenomatosos ao longo do cólon, em especial na zona distal, podendo surgir pólipos, principalmente, no intestino delgado e estômago (Park *et al.*, 2011). Os adenomas começam a desenvolver-se 10 anos antes do aparecimento do cancro do cólon, que em praticamente 100% dos casos, surge por volta dos 35-40 anos (Half *et al.*, 2009). Contudo, esta patologia contribui com menos de 1% dos cancros do cólon (Argmaghany *et al.*, 2012).

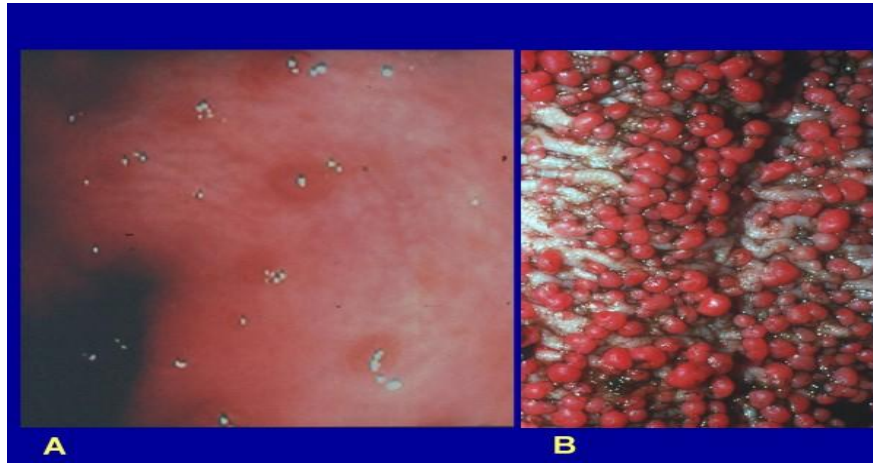


Figura 12 - Aparência endoscópica dos adenomas iniciais na PAF (a) e de múltiplos adenomas já estabelecidos na PAF (b) (Half *et al.*, 2009).

Geralmente, o primeiro pólipos surge na década dos 20 anos, manifesta-se na década dos 30 e o diagnóstico de cancro do cólon por volta dos 40 anos de idade, embora a maioria dos pólipos de origem benigna desenvolve-se na adolescência, por volta dos 15 anos, mais propriamente no cólon distal denominado sigmóide (Half *et al.*, 2009).

Quando se desenvolvem menos de 100 pólipos adenomatosos trata-se de uma variante da PAF, denominada por polipose adenomatosa familiar atenuada, que é responsável apenas por cerca de 10% dos casos de mutação do gene *APC* (Park *et al.*, 2011). Os sintomas da PAF relacionam-se com alterações no trânsito intestinal, causando obstipação ou diarreia, dor abdominal e perda de peso, podendo causar sangramento fecal e até anemia quando os adenomas se tornam grandes e numerosos (Half *et al.*, 2009). Para evitar novos casos de cancro de cólon associados a esta síndrome, deve-se proceder ao seu diagnóstico com endoscopias periódicas e coletomias, tanto em jovens que apresentam milhares de pólipos adenomatosos em todo o cólon como em indivíduos com idade mais avançada que apresentam apenas poucas dezenas (Half *et al.*, 2009).

x. Síndrome de Lynch

A síndrome de Lynch é uma doença autossómica dominante causada por mutações em um dos genes envolvidos na reparação do ADN, principalmente nos genes *mLHI* e

mSH2 (Lynch *et al.*, 2009). As mutações nestes genes provocam instabilidade dos microssatélites e o efeito acumulativo destas em genes relacionados com o controlo do ciclo celular levam ao desenvolvimento do tumor (Strafford *et al.*, 2012).

Os indivíduos com síndrome de Lynch apresentam 70-85% de adenomas e carcinomas, no cólon direito, próximo ao ângulo esplénico. A incidência de cancro do cólon, nestes indivíduos está aumentada por volta dos 45 anos em relação ao resto da população, que é por volta dos 63 anos de idade. O desenvolvimento de cancro de cólon é mais rápido na síndrome de Lynch, que ocorre em menos de 3 anos comparativamente aos cancros esporádicos, pois a sequência adenoma-carcinoma está mais acelerada (Lynch *et al.*, 2009). Esta síndrome está associada com o aparecimento de múltiplos tumores nos pacientes afetados, como o cancro do endométrio com incidência de 30-60%, estômago, intestino delgado e ovário (Watson *et al.*, 2008). Para facilitar o diagnóstico dos pacientes portadores de síndrome de Lynch, desenvolveram-se em 1991 os critérios de Amesterdão que foram reestruturados em 1998 (Strafford *et al.*, 2012). Estes critérios afirmam que é diagnosticado cancro do cólon associado á síndrome de Lynch quando:

- Houver cancro do cólon em pelo menos três membros da família;
- Um dos membros for familiar do primeiro grau;
- Pelo menos duas gerações sucessivas são atingidas;
- Houver tumores extra-cólon (cancro endométrio, ovário, estômago, pâncreas, intestino delgado) com diagnóstico antes dos 50 anos de idade (Lynch *et al.*, 2009).

Por sua vez, estes critérios apresentam pouca sensibilidade, visto que 50% dos casos de síndrome de Lynch não preenchem todos os requisitos (Strafford *et al.*, 2012). Em 2002, surgiram as diretrizes de Bethesda que permitem aos pacientes com cancro do cólon, que não preencham os critérios de Amesterdão, possam pertencer a famílias com síndrome de Lynch desde que apresentem:

- Cancro síncrono ou metacrónico do cólon, independentemente da idade;
- Tumores associados à síndrome de Lynch;
- Cancro do cólon e um familiar de primeiro grau com tumor diagnosticado antes dos 50 anos de idade;
- Cancro do cólon direito e padrão cribriforme e mucinoso;

- Instabilidade dos microssatélites antes dos 60 anos de idade (Lynch *et al.*, 2009).

Os indivíduos que preenchem estes critérios devem submeter-se à pesquisa de instabilidade de microssatélites e à imunohistoquímica das principais proteínas do MMR. Caso se detete alguma IMS, o individuo deve ser encaminhado para diagnóstico, que consiste na realização de uma colonoscopia. Este teste deve realizar-se de 1 ou em 2 anos nos indivíduos entre 20-25 anos ou anualmente a partir dos 40 anos, ou sempre que se detete um adenoma. Neste grupo de elevado risco a vigilância endoscópica periódica e a remoção de adenomas reduzem a incidência de cancro do cólon (Lynch *et al.*, 2009).

CAPITULO V

5.1- Manifestações Clínicas

O cancro do cólon, graças à evolução da medicina, é detetado de uma forma precoce, por vezes, mesmo antes de manifestar qualquer sintoma ou sinal. Na generalidade, os sinais e sintomas da doença aparecem em estádios mais avançados e dependem do tamanho e da localização do tumor (Schwartz *et al.*, 2004). As manifestações clínicas gerais do cancro do cólon vão desde as alterações no trânsito intestinal (obstipação/diarreia), à perda de peso e à astenia (Mastalier *et al.*, 2012).

Os tumores que se localizam no cólon esquerdo, nomeadamente no cólon transversal distal, descendente ou sigmóide, por apresentarem um diâmetro menor do lúmen, manifestam obstrução intestinal, dor abdominal, fezes tipo melenas e vómitos com consequente perda de peso. A dor abdominal e os vómitos fecalóides advêm de uma possível oclusão completa originada por uma situação de obstrução intestinal (Peled *et al.*, 2013). As fezes do tipo melenas manifestam-se pela ocorrência de uma hemorragia digestiva, sendo, na maioria das vezes, imperceptível pelo paciente visto que o sangue vem misturado nas fezes (Mayer *et al.*, *cit in* Kasper *et al.*, 2008). Este tipo de situação é comum numa fase avançada do diagnóstico, quando o tumor apresenta dimensões volumosas (Schwartz *et al.*, 2004).

Em relação ao cólon direito, este apresenta maior diâmetro em relação ao cólon esquerdo e a grande parte dos tumores que nele se situam, evoluem sem manifestarem qualquer tipo de sintomas para o paciente, atingindo dimensões elevadas, formando uma massa palpável aquando do exame clínico (Hobbs *et al.*, 2000). Os tumores do cólon direito, que se situam no cólon transversal proximal, ascendente ou no cego manifestam-se na maioria dos casos pela presença de fezes líquidas ou diarreia (Peled *et al.*, 2013).

Em casos mais avançados da doença, pode ocorrer a perfuração do cólon associada a uma dor abdominal aguda, massa palpável e febre (Delgado *et al.*, *cit in* Pollock *et al.*, 2006). Deve ser prestada especial atenção aos indivíduos, de idade superior a cinquenta

anos, que apresentam deficiência de ferro manifestada por uma anemia ferropénica, pois pode ser um sinal de cancro do cólon (Leslie & Steele, 2002).

CAPITULO VI

6.1- Diagnóstico

Os indivíduos que apresentam as manifestações clínicas descritas anteriormente, deverão dirigir-se rapidamente ao médico para que se consiga um diagnóstico atempado. A sobrevida destes pacientes depende do estágio da doença no momento do diagnóstico, visto que a sobrevida decresce à medida que o estágio da doença avança (Wolpin & Mayer, 2008). A falha no diagnóstico de cancro do cólon permite a metastização para outros órgãos, visto que 70% dos doentes de cancro do cólon apresentam doença metastática, principalmente hepática (Choi *et al.*, 2012).

A maioria dos testes têm a capacidade de detetar adenomas maiores e, assim, de reduzir a incidência do cancro do cólon assim como a mortalidade. Os vários testes de diagnóstico do cancro do cólon baseiam-se na pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF), testes fecais de ADN, sigmoidoscopia, clister opaco com duplo contraste, colonoscopia, tomografia computadorizada (TC) (Mayer, 2008).

A PSOF foi associada a uma redução de 15% a 33% na mortalidade por cancro do cólon e a uma redução de 17% a 20% na sua incidência. A PSOF é um meio de diagnóstico não invasivo e simples baseado nas intermitentes perdas hemáticas no cancro do cólon e nos adenomas de grandes dimensões e é determinado pelo teste de guaiaco, que deteta a atividade da peroxidase do heme da hemoglobina (Zhao & Li, J. 2012). Ao reagir com a peroxidase presente em determinados alimentos pode dar origem a resultados falsos positivos, por isso, de modo a evitar estes resultados, três dias antes da realização do teste o paciente não deve comer carnes vermelhas, certos vegetais e frutos (brócolos, couve flor, nabo, meloa), vitamina C, aspirina e AINEs. Quando a PSOF for positiva, os pacientes devem submeter-se a sigmoidoscopia, clister opaco e ou colonoscopia (Leslie *et al.*, 2002). Apesar de PSOF ser o método mais testado, não invasivo e económico, apresenta baixa sensibilidade (30 a 50% para carcinomas e mais baixa para adenomas), e apresenta um resultado negativo em 50% dos pacientes com cancro do cólon, visto que a hemorragia pode ser intermitente (Kasztelan-Szczerbińska *et al.*, 2008). Por estes

motivos, este método está a ser substituído por testes imunohistoquímicos fecais, pois não necessitam de restrições alimentares antes da realização do teste e apresentam maior sensibilidade e especificidade (Winewer *et al.*, 2003).

A deteção de amostras fecais com anomalias no ADN funciona como um teste não invasivo de diagnóstico de cancro do cólon. Este teste apresenta maior sensibilidade comparativamente à PSOF, embora no futuro, a utilidade potencial do teste fecal de ADN pode ser afetado por diferentes fatores, tais como a sensibilidade, especificidade e custo comercial (Winawer *et al.*, 2007).

A sigmoidoscopia é uma técnica endoscópica utilizada no diagnóstico do cancro do cólon. O sigmoidoscópio permite visualizar 60 cm do cólon (Mayer, 2008). Este método é simples e requer um exame curto, embora apresente uma baixa sensibilidade relativamente a todo o cólon, pois a visualização é restrita ao cólon esquerdo (Winewer *et al.*, 2003).

Quanto à colonoscopia, tal como a sigmoidoscopia, é um exame endoscópico mas diferencia-se desta pela capacidade de visualização completa do cólon e, pelo fato, de apresentar elevada sensibilidade na deteção de pólipos (95% para pólipos maiores que 1cm) e de cancro do cólon (Mendes, 2008). A colonoscopia é um excelente método de diagnóstico, com potenciais terapêuticas, mas apresenta como desvantagens os custos elevados, a elevada morbilidade e o desconforto para o paciente (Zhao & Li, 2012).

Quanto aos meios de diagnóstico radiológicos do cancro do cólon resumem-se ao clister opaco com duplo contraste (CDC) e à colonoscopia virtual por tomografia computadorizada (TC). O CDC permite a observação do cólon completo sem sedação. No entanto, apresenta menor sensibilidade do que a colonoscopia, que aumenta para tumores maiores que 1cm (Kasztelan-Szczerbińska *et al.*, 2008). A colonoscopia virtual do abdómen é muitas vezes o teste de diagnóstico de escolha, com sensibilidade e especificidade maiores do que 95% (Sai *et al.*, 2012). Este método de diagnóstico não invasivo alternativo à colonoscopia tradicional tem a capacidade de visualizar anomalias extra-cólicas e de evidenciar zonas dificilmente visualizadas na colonoscopia

tradicional. No entanto, não permite a obtenção de biópsias com remoção de pólipos (Kim *et al.*, 2010).

CAPITULO VII

7.1- Estadiamento do Cancro do Cólon

O estágio da patologia do cancro do cólon no momento do diagnóstico é de extrema importância, pois é um fator preditivo da sobrevida do paciente (Delgado *et al.*, cit in Pollock *et al.*, 2006). Apesar de existirem vários sistemas de estadiamento, na Europa o estadiamento do cancro do cólon é, normalmente, realizado pela classificação de Dukes e por TNM (tumor, nódulo, metástase) e ambas avaliam a profundidade de penetração do tumor, o atingimento dos gânglios linfáticos e a presença de metástases (Mayer *et al.*, cit in Kasper *et al.*, 2008).

A classificação de Dukes foi desenvolvida em 1930 e caracterizava os tumores em três estádios: o estágio A, em que o tumor está confinado até à submucosa e camada muscular da parede do intestino; o estágio B, em que o tumor penetra além da parede intestinal, não envolvendo os gânglios linfáticos e, por fim, o estágio C, quando o tumor penetra além da parede intestinal atingindo os gânglios linfáticos (Delgado *et al.*, cit in Pollock *et al.*, 2006). Contudo, em 1954, Astler e Coler introduziram os estádios C1, C2 e estágio D, apresentando-se assim modificada a classificação de Dukes. O estágio C1 indica a existência de evidências patológicas de adenocarcinoma em um ou mais gânglios linfáticos, o estágio C2 também indica essas evidências patológicas, mas no nódulo linfático no alto laço cirúrgico e, por sua vez, o estágio D indica que o tumor se espalhou para outros órgãos, como o fígado, pulmão e osso. As classificações de Dukes, Astler e Coler baseiam-se na profundidade da invasão tumoral na parede do cólon, no envolvimento ganglionar regional e nas metástases (Quirke *et al.*, 2012).

Tabela 1 - Classificação de Dukes modificada (adaptada de Quirke *et al.*, 2012).

Estádio A	Tumor penetra, mas não através da <i>muscularis</i> própria (camada muscular) da parede do intestino.
Estádio B	Tumor penetra através da <i>muscularis</i> própria da parede do intestino, mas não envolve os gânglios linfáticos.
Estádio C	C1: Existe evidência patológica de adenocarcinoma em um ou mais nódulos linfáticos, mas não o nó de mais elevado. C2: Existe evidência patológica de adenocarcinoma no nódulo linfático no alto laço cirúrgico.
Estádio D	Metastização do tumor (fígado, pulmão ou osso).

Em 1970, a UICC (União Internacional Contra o Cancro) criou a classificação TNM que apresenta mais informação em relação às classificações anteriormente descritas e sofreu várias modificações até à atualidade com vista a unificar o sistema de estadiamento do cancro do cólon, embora só tenha sido posto em prática a partir de 2002 (Delgado *et al.*, cit in Pollock *et al.*, 2006).

Quanto à profundidade da invasão tumoral, o termo T refere-se ao tumor primário. Tc1s refere-se ao carcinoma *in situ* e To significa que não foram encontradas evidências de tumor primário. Em T1 o tumor invade a submucosa, em T2 o tumor invade a *muscularis* própria, em T3 o tumor estende-se à subserosa ou aos tecidos periretais, em T4 o tumor invade diretamente outros órgãos, havendo em T4a perfuração do peritонеu e em T4b invasão de órgãos adjacentes. No que se refere ao envolvimento ganglionar, No indica ausência de metástases em gânglios linfáticos regionais; N1 indica que há metástases em um a três gânglios linfáticos regionais, sendo que N1a indica metástases em um gânglio linfático regional e N1b em dois ou três; N2 indica metástases em quatro ou mais gânglios linfáticos regionais ocorrendo metástases entre quatro a seis gânglios linfáticos regionais em N2a e metástases em sete ou mais gânglios em N2b. Quanto às metástases à distância Mo refere-se à ausência de metástases à distância; M1a indica que a metástase esta confinada a um órgão e M1b indica que à metástases em mais de

um órgão ou no peritoneu. A classificação TNM engloba o estágio I, II, III e IV (Mastalier *et al.*, 2012).

Tabela 2 - Classificação TNM e de Dukes modificada (adaptada de Centelles, 2012).

	TNM	Dukes modificado
Estádio I	T1-T2, N0, M0	A, B
Estádio II		
IIa	T3, No, Mo	B
IIb	T4, No, Mo	
IIc	T4b, No, Mo	
Estádio III		
IIIa	T1-T2, Na, Mo ou T1, N2a, Mo	C1
IIIb	T3-T4a, N2b, Mo ou T3-T4a, N1c, Mo	C1-C2
IIIc	T3-T4a, N2b, Mo T4a, N2a, Mo T4b, Na, Mo	C2-C3
Estádio IV		
IVa	Qualquer T, qualquer N e M1a	D
IVb	Qualquer T, qualquer N e M1b	

No que se refere ao estágio I, este indica um tumor que apenas invade a submucosa (T1) ou a muscular própria (T2), com ausência de metástases em gânglios linfáticos regionais (No) e também com ausência de metástases à distância (Mo), sendo por isso constituído por T1-T2, No e Mo. Quanto ao estágio II, está subdividido em estágio IIa (T3, No, Mo), IIb (T4a, No, Mo) e IIc (T4b, No, Mo), e indica um tumor que penetra pela muscular própria (T3), um tumor que perfura o peritoneu visceral (T4a) ou que invade outros órgãos ou estruturas diretamente (T4b), mas tal como no estágio I, ainda não há

metástases em gânglios regionais ou à distância. O estágio III engloba o envolvimento de gânglios regionais com ausência de metástases à distância e, tal como o estágio II, também está subdividido em três categorias: estágio IIIa formado por T1 ou T2, N1, Mo ou por T1, N2a, Mo; estágio IIIb formado por T2, T3, N2a, Mo ou por T3, T4a, N1c, Mo; o estágio IIIc é formado por T3, T4a, N2b, Mo ou por T4a, N2a, Mo ou ainda por T4b, N1, N2, Mo. E, por último, o estágio IV engloba a deteção de metástases à distância, sendo o estágio IVa formado por qualquer T, qualquer N e por M1a e o estágio IVb formado por qualquer T, qualquer N e por M1b (Centelles, 2012).

À medida que a neoplasia invade os órgãos/estruturas adjacentes, a disseminação ganglionar e as metástases têm tendência a aumentar (Wolpin *et al.*, 2008). O fígado é o órgão mais comum de metastização visceral, visto que apresenta uma incidência de metastização de cerca de 30%, seguindo-se o pulmão com 19%, o peritoneu com 13%, o osso com 4% e o ovário com cerca de 1-2% à medida que a patologia for evoluindo (Mastalier *et al.*, 2012).

O estadiamento apresenta-se como, um fator importante para o prognóstico, incidência e mortalidade por cancro do cólon, verificando-se no estágio I uma taxa de sobrevida de 90% ao fim de 5 anos, nos pacientes que procederam à remoção do tumor (Mastalier *et al.*, 2012). Quanto à taxa de sobrevida nos estádios II e III é de 80% e de 35-70%, respetivamente, conforme os gânglios linfáticos que estejam envolvidos. Os pacientes que se encontram no estágio IV, apresentam um mau prognóstico, com uma taxa de sobrevida de apenas 5 anos após diagnóstico (Jemal *et al.*, 2013).

CAPITULO VIII

8.1- Prevenção

Como o cancro do cólon é uma causa de morte em todo o mundo e como a maior parte dos cancros do cólon são esporádicos e relacionados com fatores do meio ambiente, é importante que sejam tomadas medidas de prevenção. Estas medidas englobam a prevenção primária, que evitam a formação e o desenvolvimento da doença e a prevenção secundária, que se baseia no rastreio da população que permite a deteção precoce da doença e a remoção dos adenomas, evitando a progressão para carcinoma invasivo.

i. Prevenção Primária

A prevenção primária tem como objetivo diminuir a incidência da doença pela modificação dos fatores de risco associados ao seu aparecimento. Para tal é necessário consciencializar a população a adotar e a manter estilos de vida saudáveis através de campanhas e de programas de educação para a saúde (Chan, & Giovannuci, 2010).

O estilo de vida, o tipo de alimentação, o exercício físico, o álcool e o tabagismo, assim como a quimioprevenção estão relacionados com a prevenção primária do cancro do cólon. Quanto ao estilo de vida, os indivíduos que evitam o fumo de tabaco, o abuso do álcool e que praticam regularmente atividade física, evitando o excesso de peso apresentam menor risco de cancro do cólon. Por isso, a implementação de medidas antitabagismo e o incentivo à prática de exercício físico para diminuir a taxa de obesidade são importantes para prevenção primário dos cidadãos (Pischon *et al.*, 2006).

A maioria dos estudos tem demonstrado que a ingestão de fibras, legumes e frutas, está associada a uma diminuição de 40 a 50% do risco de cancro do cólon (Levi *et al.*, 2001). Uma dieta pobre em fibras pode promover o desenvolvimento da carcinogénese, através do tempo de contato do agente carcinogénico com a mucosa do cólon (Chan & Giovannuci, 2010). As fibras são carboidratos e podem estar presentes na fruta e nos

legumes causando modificações no metabolismo dos carcinogéneos da mucosa do cólon ou então estão presentes no farelo apresentando uma função protetora, pois como não são muito metabolizadas pela flora, aumentam o volume fecal, diluem os carcinogéneos fecais e diminuem, então, o contato dos agentes carcinogéneos fecais com a mucosa do cólon, intestinal (Kim, 2000).

Os suplementos de cálcio são benéficos para a redução do risco do cancro de cólon, particularmente em pessoas com baixa ingestão de cálcio na dieta, pois este pode-se ligar aos ácidos biliares e aos ácidos gordos para formar misturas ionizadas insolúveis no lúmen do cólon e reduzir a replicação anormal das células observada nas criptas do cólon. Por outro lado o cálcio pode influenciar a proliferação da mucosa (Fedirko *et al.*, 2009).

A quimioprevenção caracteriza-se pelo uso de medicamentos de forma a prevenir o desenvolvimento de adenomas e, consequentemente, o cancro do cólon. Os anti-inflamatórios não esteróides como, por exemplo, a aspirina são quimiopreventivos eficazes que reduzem a formação pólipos adenomatosos. No entanto, não está ainda esclarecido se o uso de aspirina pode influenciar o prognóstico de pacientes com cancro do cólon já diagnosticado (Baron *et al.*, 2003). No processo da carcinogénese, há inibição da apoptose no epitélio do cólon, mas por sua vez, a aspirina inibe a enzima ciclooxigenase (COX) e induz a apoptose, repondo a normalidade da apoptose das células da mucosa do cólon e suprimindo a proliferação celular desregulada (Bastiaannet *et al.*, 2012). Atualmente, não é recomendado o uso frequente de aspirina como medida de prevenção do cancro do cólon, devido à preocupação com os efeitos de toxicidade causados, embora em determinadas populações o benefício associado ao consumo de aspirina supere os riscos (Chan & Giovannucci, 2010).

ii. Prevenção Secundária

A prevenção secundária baseia-se no rastreio da população, que consiste no diagnóstico da doença em estádios precoces, antes do aparecimento de sintomas e de manifestações clínicas (Queirós, 2003). Os testes de rastreio permitem distinguir os indivíduos que

apresentam maior probabilidade de desenvolver adenomas ou cancro do cólon em relação aos indivíduos que apresentam probabilidade reduzida, baseando-se na idade, história pessoal e familiar de cancro do cólon, adenomas prévios e antecedentes de doença inflamatória do intestino (Leslie *et al.*, 2002). Indivíduos que apresentem resultados alterados nos testes de rastreio são encaminhados para efetuarem testes mais específicos que confirmem ou não a presença de adenomas ou cancro do cólon. Indivíduos de ambos os sexos, assintomáticos e sem fatores de risco, com idade igual ou superior a 50 anos são considerados como indivíduos que apresentam risco padrão (Queirós, 2003).

Dos testes de rastreio, recomendam-se para a população de risco padrão a realização de PSOF anualmente e/ou sigmoidoscopia flexível a cada 5 anos ou um clister opaco com duplo contraste de 5 em 5 anos ou, por fim, uma colonoscopia a cada 10 anos (Mayer *et al.*, 2003). Se a PSOF for positiva é recomendado a realização de uma colonoscopia para despistar tanto a patologia maligna como a benigna. Caso a colonoscopia não evidenciar lesões, não é necessário realizar exames de rastreio num período de 10 anos. Se for detetado algum pólipó durante a realização da sigmoidoscopia, deve-se proceder à polipectomia (Levin *et al.*, 2005). Os intervalos entre os exames do CDC são de 5 anos pois apresentam uma baixa sensibilidade em relação à colonoscopia, que por sua vez apresenta intervalos de exames de 10 anos por ser o tempo estimado entre o aparecimento do adenoma e a sua transformação em carcinoma (Lella *et al.*, 2006).

Os indivíduos com história familiar de cancro do cólon e com síndrome de Lynch e PAF representam grupos de alto risco. Para os doentes com um parente de primeiro grau com doença diagnosticada antes dos 45 anos de idade, o rastreio é mais precoce com início aos 40 anos ou 10 anos antes da idade que o familiar tinha quando foi diagnosticado. O método recomendado é a endoscopia baixa seguida de colonoscopia com periodicidade de 5 anos (Hobbs *et al.*, 2000). A PAF caracteriza-se pelo desenvolvimento de pólipos adenomatosos e está associada a mutações no gene *APC*. O diagnóstico genético permite a mutação no gene *APC* antes do desenvolvimento de pólipos. Os indivíduos portadores desta mutação apresentam 100% de probabilidade para desenvolver PAF e complicações associadas (Half *et al.*, 2009). As crianças portadoras devem realizar uma colonoscopia anual a partir dos 10-12 anos. No estágio 0

da doença, quando não existe pólipos ao longo do cólon, a colonoscopia de 4 em 4 anos é essencial como método de vigilância. A colonoscopia tende a realizar-se em períodos mais curtos conforme o estágio da doença aumenta, pois no estágio 1 a sua periodicidade é de 2 a 3 anos, no estágio 2 a o controlo deve ser anual ou de 2 em 2 anos, no estágio 3 é obrigatoriamente anual, pois já apresenta um elevado risco de originar cancro do cólon e, por último, no estágio 4 as colonoscopias são de meio em meio ano com hipótese de coletomia total, visto que a quantidade de pólipos é muito elevada (Jasperson *et al.*, 2011).

Na PAF atenuada, como o seu aparecimento é tardio e está associada a pólipos adenomatosos no cólon proximal, deve-se realizar colonoscopia de 1-2 anos a partir dos 20 anos com posterior polipetomia. Depois dos 40 anos, inclusive, devido ao elevado risco de cancro do cólon, pode-se considerar a coletomia com anastomose íleo-retal, mesmo que os indivíduos apresentem baixo número de pólipos. Quando os indivíduos apresentam elevado número de pólipos, efetua-se coletomia ou protocoletomia com anastomose íleo-retal, devendo serem submetidos a endoscopia digestiva alta a partir dos 25-30 anos (Park *et al.*, 2011).

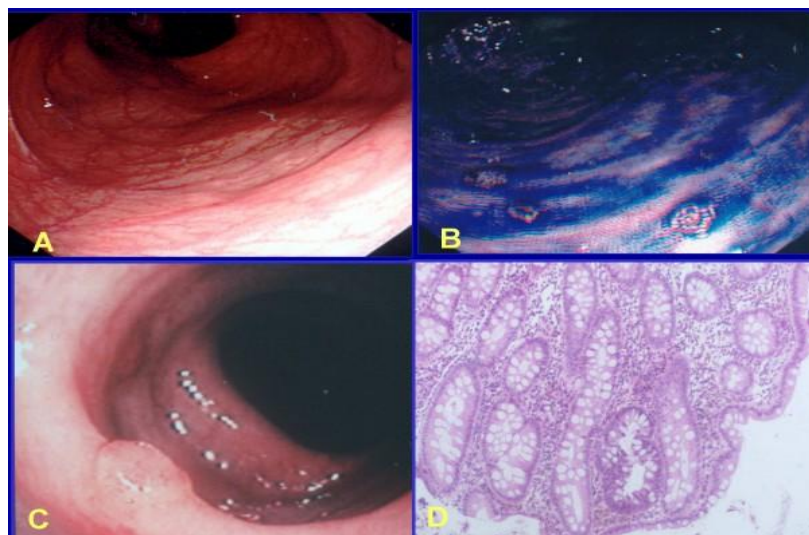


Figura 13 - Início da PAF (A), pequenos pólipos pulverizados com tinta de indiano (B), adenoma na PAF atenuada (C), biópsia com microadenomas num diagnóstico de PAF atenuada (D) (Half *et al.*, 2009).

Na síndrome de Lynch, os tumores localizam-se no cólon proximal, desenvolvendo carcinomas metácrónos e síncronos associados a tumores no endométrio, ovário, estômago e intestino delgado (Herráiz & Munoz-Navas, 2009). A pesquisa de instabilidade dos microssatélites e de mutações nos genes de reparação do ADN podem confirmar a suspeita desta síndrome. Os indivíduos portadores de mutação genética devem realizar colonoscopia anual a partir dos 25-30 anos e, também, uma ecografia endovaginal com biópsia do endométrio de 6 em 6 meses (Jasperson *et al.*, 2011).

A doença inflamatória do intestino (DII) induz predisposição para cancro do cólon, por isso, os pacientes com DII devem realizar colonoscopia de 1-2 anos após 10 anos do aparecimento dos sintomas (Leslie *et al.*, 2002).

CAPITULO IX

9.1- Tratamento

O tratamento do cancro do cólon baseia-se na cirurgia e na quimioterapia, visto que a radioterapia não é eficaz para este tipo de cancro. A escolha destas modalidades terapêuticas deve ter em consideração a localização, o tamanho e a histologia do tumor, assim como a cinéticas celular e as condições físicas do paciente (Schwartz *et al.*, 2004).

i. Cirurgia

A cirurgia é a primeira opção terapêutica com intenção curativa para 92% dos pacientes com cancro do cólon. Quando a terapêutica resulta na remoção completa da patologia, o tratamento é considerado curativo. Quando o cancro não tem cura, recorre-se ao tratamento cirúrgico paliativo, que apresenta um carácter benéfico, pois prolonga a esperança de vida do paciente, melhora os sintomas e promove uma melhor qualidade de vida (Compton, 2003). A cirurgia tem como objetivo a remoção do tumor primário e de gânglios linfáticos regionais ou estruturas vizinhas envolvidas, sendo a coletomia a técnica recomendada. O tratamento cirúrgico adjuvante consiste na remoção do tecido tumoral, impedindo assim a progressão ou a recorrência do tumor (Van *et al.*, 2008).

Com o avanço das técnicas cirúrgicas, nomeadamente, a resseção em bloco, a laparoscopia e a técnica do *no-touch*, tem vindo a aumentar a percentagem de pacientes com patologia curável (Mastelier *et al.*, 2012). A laparoscopia é uma técnica que utiliza um instrumento óptico, o laparoscópico, através de uma incisão no abdómen e apresenta como vantagens um tempo curto de internamento, poucas dores no pós-operatório e uma fácil recuperação da função intestinal, sendo uma boa alternativa relativamente à cirurgia aberta (Kye *et al.*, 2012). Contudo, existe uma certa controvérsia relativamente à laparoscopia, visto que alguns estudos apresentam um maior risco de disseminação peritoneal comparativamente à cirurgia (Van *et al.*, 2008). A técnica de *no-touch* surgiu na década de 60 e evita a disseminação das células neoplásicas durante a cirurgia (Van *et al.*, 2008).

No cancro do cólon esporádico, os tumores encontrados no cólon proximal são submetidos a hemicolectomia direita e os do lado distal são submetidos a hemicolectomia esquerda ou sigmoidostomia. Caso haja obstrução intestinal, as lesões do lado proximal devem ser tratadas com uma hemicolectomia seguida de anastomose primária e as do lado distal podem ser tratadas com uma colectomia subtotal ou com uma operação do tipo Hartmann que consiste na ressecção do segmento comprometido, na sutura do cólon distal e colostomia com o cólon proximal (Leslie & Steele, 2002).

Quanto aos cancros com envolvimento hereditário, a síndrome de Lynch tem como tratamento a colectomia total devido às lesões metácronas e na PAF indica-se a proctocolectomia total ou colectomia total na forma atenuada (Half *et al.*, 2009).

ii. Tratamento Adjuvante e Neoadjuvante

O tratamento do cancro do cólon envolve a utilização de agentes citotóxicos com o intuito de reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia (tratamento neoadjuvante) e de eliminar resíduos não excisados na cirurgia, assim como pequenas micrometástases (tratamento adjuvante) (Shayeb *et al.*, 2012). A escolha dos agentes citotóxicos depende de vários fatores, como a taxa de absorção dos fármacos, resistência à quimioterapia, o tipo de célula cancerígena e o tamanho e a localização do tumor (Wolpin & Mayer, 2008).

A escolha dos protocolos de quimioterapia depende do estágio em que o tumor se encontra, pois a extração de um tumor no estágio I na classificação TNM necessita somente de vigilância periódica, não necessitando de tratamento adjuvante à cirurgia. Quanto ao tumor do cólon se encontrar no estágio II, é geralmente curável apenas com cirurgia, mas pacientes com tumor em estágio II que seja T4, com perfuração ou com obstrução intestinal e que apresente menos de 12 nódulos linfáticos no ato cirúrgico podem necessitar de quimioterapia (Valentim *et al.*, 2012).

Os pacientes com tumor em estágio III, devem ser sujeitos a quimioterapia adjuvante, visto que esta diminui 33% da mortalidade (Shayeb *et al.*, 2012) e os pacientes com

tumor em estágio IV são submetidos a quimioterapia para controlo das metástases, melhorando a qualidade de vida do paciente, pelo controlo da dor (Scheer *et al.*, 2008).

O agente mais utilizado nos protocolos de quimioterapia é o 5-Fluorouracil (5-FU), que geralmente é administrado por via endovenosa e apresenta menos efeitos laterais, não provocando diarreias e neutropenia como é comum no tratamento por quimioterapia (Goldberg, 2006). No entanto, estudos revelam que o 5-FU associado à leucovorina aumenta a taxa de resposta terapêutica e a sobrevida dos pacientes com cancro do cólon metastizado de 6 para 12 meses, pois a leucovorina aumenta a afinidade do 5-FU para as células alvo (Wolpin *et al.*, 2007). Caso a administração do fármaco seja por via oral, a capecitabina é uma boa escolha pois apresenta eficácia semelhante ao 5-FU endovenoso (Valentim *et al.*, 2012). A oxiplatina e o irinotecano, também são agentes utilizados no tratamento por quimioterapia. A oxiplatina aumenta a resposta do tratamento quando combinada com o 5-FU e a leucovorina em pacientes com patologia metastática, apresentando como efeito lateral a neuropatia sensorial dose-dependente e, por sua vez, o irinotecano, o inibidor da topoisomerase I que apresenta como efeitos secundários diarreia, alopecia e mielosupressão, é um agente de segunda linha no tratamento da patologia metastática (Kosmider & Lipton, 2007).

O tratamento dos pacientes com cancro do cólon metastático envolve agentes quimioterápicos com vários protocolos combinatórios. A combinação de 5-FU em bólus e em fusão contínua com leucovorina e oxiplatina constituem o esquema Folfox, que é um eficiente sistema terapêutico para o cancro do cólon em estágio III, e apresenta boa atividade no estágio IV (Valentim *et al.*, 2012). Outro esquema é o Folfori constituído por irinotecano, leucovorina e o 5-FU, mas este aumenta a toxicidade terapêutica, não se verificando resultados significativos na sobrevida dos pacientes (Wolpin & Mayer, 2008).

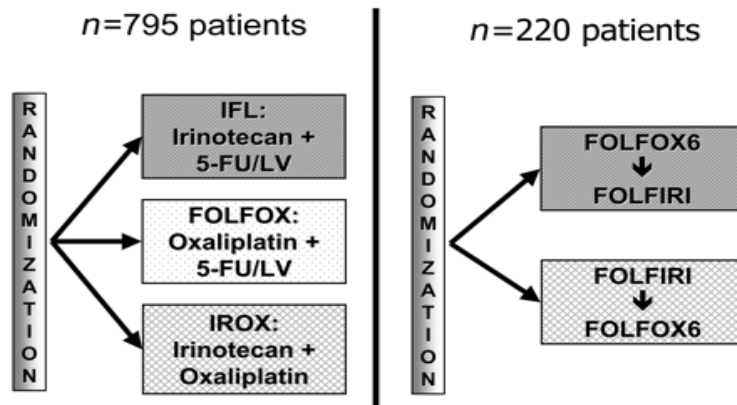


Figura 14 - Esquemas terapêuticos (Goldberg, 2006).

O avanço da terapêutica molecular levou ao desenvolvimento de novos agentes para o tratamento do cancro do cólon metastizado, tal como os antiangiogénicos que atuam quer nos tumores de crescimento rápido, quer nos tumores de crescimento indolente e lento, muito ou pouco vascularizado (Stintzing *et al.*, 2009). Os tumores menos vascularizados são mais susceptíveis a este tipo de agentes. Os agentes antiangiogénicos têm os anticorpos monoclonais como alvo contra o recetor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEFG) e o fator de crescimento epidérmico (EGFR) (FoxTrot, 2012). O fármaco Bevacizumab inibe o VEFG através da sua ligação a esta molécula, impedindo a interação desta com o seu recetor. O VEFG é uma proteína que estimula os vasos sanguíneos e a angiogénese, logo o Bevacizumab inibe a angiogénese (Wolpin & Mayer, 2008). Este fármaco é bem tolerado, apresenta como efeitos laterais hipertensão, proteinúria e aumento de fenómenos tromboembólicos e associado a esquemas terapêuticos Folfox aumenta a sobrevida dos pacientes com cancro do cólon metastático. Contudo, estudos confirmam que este agente não deve ser associado aos esquemas terapêuticos no pós-operatório, pois o seu papel como terapêutica adjuvante ainda se encontra em investigação (FoxTrot, 2012).

Os agentes Panitumumab e o Cetuximab são, também, anticorpos monoclonais que atuam sobre o EGFR, inibindo o crescimento e a proliferação das células cancerígenas. Aproximadamente 70% dos pacientes com cancro do cólon expressam a proteína transmembranar EGFR (Stintzing *et al.*, 2012). No entanto tal como o Bevacizumab, a introdução do Cetuximab no tratamento adjuvante do cancro do cólon não está recomendada, dado o seu papel na terapia não estar totalmente esclarecido (Wolpin *et*

al., 2008). Estudos sugerem que o Cetuximab possa reverter a resistência celular aos agentes citotóxicos, principalmente ao irinotecano, pois apresenta sinergia com este agente quimioterápico (Mayer *cit in* Kasper *et al.*, 2008). Um aspeto importante a ter em atenção sobre os agentes anti-EGFR é que os pacientes portadores da mutação do oncogene *K-ras*, presente em 40% dos cancros do cólon esporádicos são resistentes a esta terapêutica, pois a mutação leva a uma permanente ativação do EGFR e a uma consequente migração e proliferação das células tumorais (FoxTrot, 2012).

Devido aos fatos relatados anteriormente, a eficácia da combinação dos anticorpos monoclonais anti-VEFG e anti-EGFR nos pacientes com doença metastizada contínua sendo alvo de estudo (Wolpin & Mayer, 2008)

Considerações Finais

O cancro do cólon é das neoplasias mais comuns, apresentando maior incidência nos países desenvolvidos devido ao estilo de vida marcado por um maior sedentarismo e uma alimentação desequilibrada.

Este tipo de patologia apresenta uma taxa de mortalidade elevada, que tem vindo a diminuir nas últimas duas décadas graças aos programas de rastreio e a testes de diagnósticos mais eficazes, sendo a colonoscopia o principal meio de diagnóstico.

Os estudos que investigam os mecanismos da carcinogénese, assim como os avanços no tratamento cirúrgico, quimioterapia e a biologia molecular têm permitido prolongar a sobrevida dos pacientes, mesmo quando se encontram num estágio de doença metastizada avançada. O uso de técnicas menos agressivas comparativamente à remoção de um segmento do cólon contribui para o aumento da qualidade de vida dos pacientes. Em relação à quimioterapia, o agente 5-FU é o mais eficaz no tratamento do cancro do cólon, sendo o esquema Folfex a associação de primeira linha.

Os anticorpos monoclonais parecem promissores no tratamento desta patologia, pois em ensaios clínicos, aumentaram a taxa de resposta humoral. No entanto, são necessários mais estudos e resultados para serem incluídos nos programas de terapêutica adjuvante.

Para concluir, é de salientar que esta abordagem temática reveste-se de enorme relevância para os profissionais de Ciências Farmacêuticas, possibilitando maior e melhor qualificação para a orientação e esclarecimento de dúvidas adequado dos pacientes com cancro do cólon.

Bibliografia

1. Alberts, B. *et al.* (1997). *Biologia Molecular da Célula*. Editor Artes Médicas.
2. Armaghany, T. *et al.* (2012). Genetic Alterations in Colorectal Cancer. *Official Journal of the International Society of Gastrointestinal Oncology*, 5, pp. 19-27.
3. Baron, A. *et al.* (2003). A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 348, pp. 891–899.
4. Bastiaannet, E. *et al.* (2012). Use of aspirin post diagnosis improves survival for colon cancer patients. *British Journal Cancer*, 106(9), pp. 1564–1570.
5. Bauer, V. *et al.* (2008). Management of Serrated Adenomas and Hyperplastic Polyps. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 21, pp. 273-279.
6. Benson, B. (2008). Epidemiology, disease, progression and economic Burden of colorectal cancer. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 13, pp. 5-18.
7. Bresalier, R.S. (2006). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, *cit in*: Feldman, M., Friedman, L.S., Brandt, L.J., editors, 8th, pp. 2759-2798.
8. Campbell, L.L. & Polyak, K. (2007). Breast tumor heterogeneity – cancer stem cells or clonal evolution? *Cell Cycle*, 6, pp. 2332-2338.
9. Centelles, J.J. (2012). General Aspects of Colorectal Cancer. *ISRN Oncology*.

10. Chan, A. & Giovannuci, E. (2010). Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 138(6), pp. 2029–2043.
11. Choi, K. *et al.* (2012). Theranostic nanoparticles based on PEGylated hyaluronic acid for the diagnosis, therapy and monitoring of colon cancer. *Biomaterials*, 26, pp. 6186-6193.
12. Compton, C. (2003). Colorectal carcinoma: diagnosis, prognosis and molecular features. *Modern Pathology*, 4, pp. 376-388.
13. Cotter, J. *et al.* (2008). Rastreio endoscópico do cancro do coloretal: experiência de 2 anos. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 15, pp. 156-160.
14. Cummings, J.H. & Bringham, SA. (1998). Diet and the prevention of cancer. *BJM (Clinical Research Ed)*, 12, pp. 1636-1640.
15. Delgado, M. & Khayat, D. (2006). Câncer do cólon e do reto. *Cit in: Pollock, R. et al. Manual de Oncologia Clínica da UICC. 8ª Ed., São Paulo: Wiley.*
16. Dowswell, G. *et al.*, (2012). Designing an intervention to help people with colorectal adenomas reduce their intake of red and processed meat and increase their levels of physical activity: a qualitative study. *BMC Cancer*, 12, p. 255.
17. Duman-Scheel, M. (2012). Deleted in Colorectal Cancer (DCC) pathfinding: axon guidance gene finally turned tumor suppressor. *Curr Drug target*, 13, pp. 1445-1453.
18. Fauci, A.S. *et al.* (2008). Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition.

19. Fedirko, V. *et al.* (2009). Effects of vitamin D and calcium supplementation on markers of apoptosis in normal colon mucosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer Prev Res*, 2, pp. 213–223.
20. Ferruci, L.M. *et al.* (2012). Meat consumption and the risk of incident distal colon and rectal adenoma. *British Journal of Cancer*, pp. 608-616.
21. Fornos, S. *et al.* (2012). O cancro colorectal e o rastreio: conhecimentos e atitudes dos portuenses. *Jornal Português de Gastrenterologia*, 3, pp. 118-125.
22. FoxTrot Collaborative Group (2012). Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 13, pp. 1152-1160.
23. Globocan, (2008). Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs). *International Agency for Research on Cancer*.
24. Goldberg. R. (2006). Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist*, 11, pp. 981-987.
25. Gregorieff A. & Clevers H. (2005). Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer. *Genes & Development*, 19, pp. 877-890.
26. Guarinos, C. *et al.* (2012). Serrated polyps syndrome: molecular, pathological and clinical aspects. *World Gastroenterology*, 18, pp. 2452-2461.
27. Half, E. *et al.* (2009). Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12, pp. 1176-1750.

28. Halle M. & Schoenberg M.H. (2009). Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Deutsches Arzblatt International*, 44, pp. 722-727.
29. Herráiz, M. & Munoz-Navas, M. (2009). Recognition and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Rev Española Enferm Dig*, 2, pp. 125-132.
30. Hickey, D. & Roberts, H. (2007). Selfish cells: cancer and microevolution. *Journal of Orthomedical Medicine*, 3, pp. 137-146.
31. Hjartaker, A. *et al.* (2013). Subsite-Specific Dietary Risk Factors for Colorectal Cancer: A Review of Cohort Studies. *Journal of Oncology*. pp. 1-14.
32. Homann, N. *et al.* (2000). Microbially produced acetaldehyde from ethanol may increase the risk of colon cancer via folate deficiency. *International Journal of Cancer*, 2, pp. 169-173.
33. Hoobs, R. (2000). ABC of colorectal cancer: the role of primary care. *Journal British Medical*, pp. 1168-1170.
34. Hosaka, S. (2002). Detection of genetic alterations in the *p53* suppressor gene and the K-ras oncogene among different grades of dysplasia in patients with colorectal adenomas. *Cancer*, 94 (1), pp. 219-227.
35. Issa, J.P. (2008). Colon cancer: it's CIN or CIMP. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19, pp. 5939-5940.
36. Jasperson, K. *et al.* (2011). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 6, pp. 2044-2058.

37. Jemal, A. *et al.* (2013). Cancer statistics. - *Cancer Journal for Clinicians* -, 63, pp. 11-30.
38. Kasztelan-Szczerbińska, B. *et al.* (2008). Colorectal cancer as a health care problem: evaluation of the current diagnostic options. *Pol Arch Med Wewn*, 4, pp. 224-227.
39. Kets, C.M. *et al.* (2006). Unfavorable pathological characteristics in familial colorectal cancer with low-level microsatellite instability. *Modern Pathology: an Official Journal off United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.*, 19, pp. 1624-1630.
40. Kim, J. *et al.* (2012). Dietary intake of folate and alcohol, MTHFR C677T polymorphism, and colorectal cancer risk in Korea. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 5, pp. 405-412.
41. Kim, Y. (2000). AGA Technical Review: Impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology*, 6, pp. 1235-1357.
42. Kim, W. *et al.* (2010). CT findings of colonic complications associated with colon cancer. *Korean Journal of Radiology*, 2, pp. 211-221.
43. Kingston, H.M. (2002). ABC of the clinical genetics. *BMJ Books*, 3, pp. 461-484.
44. Korkola, J. & Gray, J. (2010). Breast cancer genomes-form and function. *Genet Dev*, 20 (1), pp. 4-14.

45. Kosmider, S. & Liptn, L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World Journal Gastroenterology*, 13, pp. 3799-3805.
46. Kye, B. *et al.* (2012). The effect of laparoscopic surgery in stage II and III right-sided colon cancer: a retrospective study. *World Journal of Surgical Oncology*, pp. 10-80.
47. Kwei, K. *et al.* (2011). Genomic instability in breast cancer: pathogenesis and clinical implication. *Molecular Oncology Journal*, 3, 255-266.
48. Lella, F. *et al.* (2006). A simple way of Avoiding post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 59, pp. 830-834.
49. Leslie, A. *et al.* (2002). The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *The British Journal of Surgery*, 7, pp.845-860.
50. Leslie, A. & Steele, R. (2002). Management of colorectal cancer. *Postgraduate Medical Journal*, 78, pp. 473-478.
51. Levi, F. *et al* (2001). Dietary fibre and the risk of colorectal cancer. *European Journal Cancer*, 37, pp. 2091–2096.
52. Levin, T. *et al.* (2005). Quality in the technical performance of screening flexible sigmoidoscopy: recommendations of an international multi-society task group. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 6, pp. 807-813.

- 53.** Libutti, S.K. *et al.* (2005). Cancer of the colon. *Cit in:* Vicent, T. *et al.*, editors. *Cancer, principal practice of oncology*, 7th edition, Philadelphia: Lippincot Willms Wilkins, pp. 574-5 and 1061-1123.
- 54.** Liu, C. & Crawford, J.M. (2005). O trato intestinal. *Cit in:* Kumar, V. *et al.*, Editors. *Patologia, bases patológicas das doenças*. 7th edition, Rio Janeiro: Saunders Elsevier, pp. 900-913.
- 55.** Lynch, H.T. *et al.* (2009). Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model. *Canadian Medical Association Journal*, 5, pp. 273-280.
- 56.** Lynch, H.T. *et al.* (2009). Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*, 1, pp. 1-18.
- 57.** Mastalier, B. *et al.* (2012). Surgical treatment of colon cancer. *Journal of Medicine and Life*, 3, pp. 348-353.
- 58.** Mayer, R.J. (2008). Gastrointestinal tract cancer. *Cit in:* Kasper D.L., *et al.* editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th edition, New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, pp. 570-580.
- 59.** Mccleary, N.J. *et al.* (2010). Impact of smoking on patients with stage III colon cancer: results from Cancer and Leukemia Group B 89803. *Cancer*, 4, pp.957-966.

- 60.** Mekary, R.A. *et al.* (2012). The joint association of eating frequency and diet quality with colorectal cancer risk in the Health Professionals Follow-up Study. *American Journal Epidemiology*, 7, pp. 664-672.
- 61.** Mendes, V. (2008). Prevenir o cancro do colon e do recto. *Jornal Português de Gastrenterologia*, 4, pp. 153-155.
- 62.** Meyerhardt, J.A. *et al.* (2010). Physical activity and survival in male colorectal cancer survivors. *JAMA International Medicine*, 22, pp. 2102-2108.
- 63.** Morrison, B. *et al.* (2008). Breast cancer stem cells: implication for therapy of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 10, pp. 210.
- 64.** Naugler, C. (2010). Population genetics of cancer cell clones: possible implications of cancer stem cells. *Theoretical Biology and Medical Modeling*, pp. 7-42.
- 65.** Nussbaum, R. *et al.* (2007). Thompson & Thompson Genetics in Medicine. *Saunders Elsevier*, 7th edition, pp. 59-88; 461-484.
- 66.** Pancione, M. *et al.* (2012). Genetic and Epigenetic Events Generate Multiple Pathways in Colorectal Cancer Progression. *Pathology Research International*, 8, pp. 300-311.
- 67.** Pande, M. *et al.* (2012). Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 4, pp. 1331-1339.

- 68.** Paoni, N.F. *et al.* (2003). Transcriptional profiling of the transition from normal intestinal epithelia to adenomas and carcinomas in the APCMin/+ mouse. *Physiological Genomics*, 3, pp.228-235.
- 69.** Park, S.Y. *et al.* (2011). Prevalence of Gastric and Duodenal Polyps and Risk Factors for Duodenal Neoplasm in Korean Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Gut and Liver*, 1, pp. 46-51.
- 70.** Passarge, E. (2007). Color Atlas of Genetics. *Thieme New York*, 3th edition, pp. 176-207; 324-341.
- 71.** Peled, Z. *et al.* (2013). Clinical presentation predicts the outcome of patients with colon cancer. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 4, pp. 104-109.
- 72.** Pierce, B. (2008). Genetics: a conceptual approach. *W.H. Freeman and Company – New York*, 3th edition, pp. 286-288; 471-487.
- 73.** Pino, M. & Chung, D. (2010). The chromosomal instability in colon cancer. *Official Journal of the AGA Institute*, 6, pp. 2059-2072.
- 74.** Pischon, T. *et al.* (2006). Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*, 98, pp. 920–931.
- 75.** Polyak, K. (2007). Breast cancer: origins and evolutions. *The Journal of Clinical Investigations*, 117, pp. 3155-3163.
- 76.** Pollock, R. *et al.* (2006). Manual de oncologia clinica da UICC. 8^a ed, São Paulo: Wiley.

77. Potter, D. (1999). Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Institute*, 6, pp. 916-932.
78. Prideaux, L. *et al.* (2012). Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *Journal of Gastroenterological an Hepatology*, 8, pp. 1266-1280.
79. Queirós, M.J. (2003). Prevenção do cancro. *Revista Portuguesa Clinica Geral*, 19, pp. 449-451.
80. Quirke, P. *et al.* (2012). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition-Annotations of colorectal lesions. *Endoscopy*, 5, pp. 131-139.
81. Revasco, P. *et al.* (2002). Cancro colo-rectal e factores de risco numa população portuguesa: estudo de caso controlo. *Jornal Português de Gastreenterologia*, pp. 311-320.
82. Rubin, D.C. *et al.* (2012). Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Frontiers in Immunology*, 10, pp. 3-107.
83. Sai, F. *et al.* Colonoscopy after CT diagnosis of diverticulitis to exclude colon cancer. *Radiology*, 2, pp. 383-390.
84. Scheer, M. *et al.* (2008). Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Oncology*, 19, pp. 1829-1835.
85. Schwartz, R.N. *et al.* (2004). Targeted therapies in the treatment of colorectal cancer: what managed care needs to know. *Journal of Managed Care Pharmacy*, pp. 12-13.

86. Shackleton, M. *et al.* (2009). Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. *Cell*, pp. 822-829.
87. Shayeb, M. *et al.* (2012). Reasons physicians do not recommend and patients refuse adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population based chart review. *BMC Research Notes*, 5, pp. 1186-1756.
88. Sheng, J.Q. *et al.* (2010). APC gene mutations in Chinese familial adenomatous polyposis patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 12, pp. 1522-1526.
89. Slaterry, M.L. *et al.* (2011). Genetic variation in the TGF- β signaling pathway and colon and rectal cancer risk. *American Association of Cancer Research*, 1, pp. 57-69.
90. Soares, J.M. (2006). Rastreio do carcinoma do colon e do reto, no mundo e em Portugal. *Endonews*, pp. 8-13.
91. Stintzing, S. *et al.* (2009). The treatment of colorectal carcinoma with monoclonal antibodies: the importance of KRAS mutation analysis and EGFR status. *Dtsch Arztebl International*, 12, pp. 1829-1835.
92. Sturmer, T. *et al.* (2000). Lifetime Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Incidence in the Physicians' Health Study I. *JNCI*.
93. Sung, M. & Park, M.Y. (2013). Nutritional modulators of ulcerative colitis: clinical efficacies and mechanistic view. *World Journal of Gastroenterology*, 7, pp. 994-1004.

- 94.** Tanaka, T. (2009). Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *Journal of Carcinogenesis*, 8, pp. 5-15.
- 95.** Terry, P.D. *et al.* (2002). Obesity and colorectal cancer in women. *Gut*, 14, pp.191-194.
- 96.** Tortora, G.J. *et al.* (2000). O sistema digestivo: corpo humano, fundamentos da anatomia e fisiologia. 4 edição, Porto Alegre: Artmed, pp. 452-453.
- 97.** Valentim, T. *et al.* (2012). Easter Canadian colorectal cancer consensus conference: application of new modalities of staging and treatment of gastrointestinal cancers. *Current Oncology*, 19, pp. 1718-1729.
- 98.** Van, J. *et al.* (2008). Evolving management of colorectal cancer. *World Journal Gastroenterology*, 25, pp. 3956-3967.
- 99.** Young J. *et al.* (2005). Evidence for BRAF mutation and variable levels of microsatellite instability in a syndrome of familial colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology Hepatological*, 3, pp. 254–263.
- 100.** Watson, P. *et al.* (2008). The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *International Journal of Cancer*, 2, pp. 444-449.
- 101.** Winewer, S. *et al.* (2003). Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology*, 2, pp.544-560.
- 102.** Wollin, K.Y. *et al.* (2010). Change in physical activity and colon cancer incidence and mortality. *American Association of Cancer Research*, 12, pp. 3000-3004.

- 103.** Wollin, K.Y. *et al.* (2012). Promoting physical activity in patients with colon adenomas: a randomized pilot intervention trial. *Open Access Journal*, 7.
- 104.** Wolpin B.M. & Mayer R.J. (2008). Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 5, pp. 1296-1310.
- 105.** World Health Organization (2011). WHO, Cancer, Fact Sheet.
- 106.** Zhao, R. & Li, J. (2012). Perspectives on the treatment of colorectal carcinoma. *World Journal Gastrointestinal Oncology*, 5, pp. 229–234.